

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 102 42 350.4

Anmeldetag: 12. September 2002

Anmelder/Inhaber: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG,
Ingelheim/DE
(vormals: Boehringer Ingelheim Pharma KG)

Bezeichnung: Heterocyclisch substituierte Indolinone, ihre Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

IPC: C 07 D 209/34

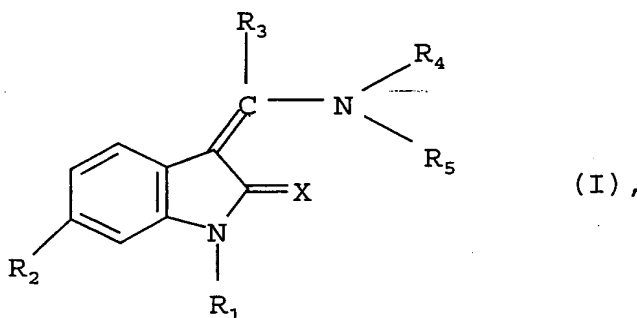
Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 16. Juli 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Quirke

5 Heterocyclisch substituierte Indolinone, ihre Herstellung und ihre Verwendung als
Arzneimittel

10 Die vorliegende Erfindung betrifft neue heterocyclisch substituierte Indolinone der
allgemeinen Formel



15 deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische,
deren Prodrugs und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche
Salze, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen.

20 Die obigen Verbindungen der allgemeinen Formel I weisen wertvolle pharmakolo-
gische Eigenschaften auf, insbesondere eine inhibierende Wirkung auf verschie-
dene Kinasen, vor allem auf Rezeptor-Tyrosinkinasen wie VEGFR1, VEGFR2,
VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR1, FGFR3, EGFR, HER2, IGF1R und HGFR,
sowie auf Komplexe von CDK's (Cyclin Dependent Kinases) wie CDK1, CDK2,
CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 und CDK9 mit ihren spezifischen Cyc-
linen (A, B1, B2, C, D1, D2, D3, E, F, G1, G2, H, I und K) und auf virales Cyclin
25 (siehe L. Mengtao in J. Virology 71(3), 1984-1991 (1997)), sowie auf die Prolifera-
tion kultivierter humaner Zellen, insbesondere die von Endothelzellen, z.B. bei der
Angiogenese, aber auch auf die Proliferation anderer Zellen, insbesondere von
Tumorzellen.

- 2 -

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit die obigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, die die pharmakologisch wirksamen Verbindungen enthaltenden Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeuten

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

R₁ ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest wie eine C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl- oder C₂₋₄-Alkanoylgruppe,

R₂ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine Cyano- oder Nitrogruppe,

eine Carboxygruppe, eine lineare oder verzweigte C₁₋₆-Alkoxy-carbonylgruppe, eine C₃₋₆-Cycloalkoxy-carbonyl- oder eine Aryloxycarbonylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte Allyloxy-carbonylgruppe,

eine lineare oder verzweigte C₁₋₄-Alkoxy-carbonylgruppe, die im Alkylteil terminal durch eine Phenyl-, Heteroaryl-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist,

eine lineare oder verzweigte C₂₋₆-Alkoxy-carbonylgruppe, die im Alkylteil terminal durch ein Chloratom oder eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist, oder

- 3 -

eine Aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkyl-aminocarbonyl- oder eine Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-carbonylgruppe, wobei die Alkylgruppen, sofern sie mehr als ein Kohlenstoffatom besitzen, terminal durch eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino-gruppe substituiert sein können,

5

R_3 eine fünf- oder sechsgliedrige Heteroarylgruppe, wobei

die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und

10

die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

15

eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

20

eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

25

und außerdem an die vorstehend erwähnten monocyclischen heterocyclischen Gruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, das Wasserstoffatom einer Methingruppe durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, Amino-, C_{1-3} -Alkyl-amino-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino-, Phenyl- C_{1-3} -alkyl-amino- oder Di-(phenyl- C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe ersetzt sein kann und die Bindung über ein Kohlenstoffatom des heterocyclischen Teils erfolgt,

30

ein 5- bis 6-gliedriger cyclischer Oximether, der über das dem Stickstoffatom benachbarte Kohlenstoffatom mit der Methylidengruppe verknüpft ist,

- 4 -

oder eine bicyclische Gruppe bestehend aus

einem Phenylring, der mit der Methylidengruppe verknüpft ist, und

- 5 einer $-O-CH_2-O-$, $-O-CF_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-O-$, $-O-CH=CH-O-$, $-S-CH=N-$,
 $-NH-CH=N-$, $-N=C(C_{1-3}-Alkyl)-NH-$, $-N=C(Carboxy-C_{1-3}-alkyl)-NH-$,
 $-N(C_{1-3}-Alkyl)-CH=N-$, $-N(Carboxy-C_{1-3}-alkyl)-CH=N-$, $-N(C_{1-3}-Alkyl)-C(C_{1-3}-$
10 $Alkyl)=N-$, $-N=CH-CH=N-$, $-N=CH-N=CH-$, $-N=CH-N=C(C_{1-3}-Alkyl)-$, $-N=CH-$
 $N=C(Carboxy-C_{1-3}-alkyl)-$, $-N=CH-CH=CH-$, $-N=CH-CH=C(C_{1-3}-Alkyl)-$,
 $-N=CH-CH=C(Carboxy-C_{1-3}-alkyl)-$, $-N=N-NH-$, $-N=N-N(C_{1-3}-Alkyl)-$, $-N=N-$
 $N(Carboxy-C_{1-3}-alkyl)-$, $-CH=CH-NH-$, $-CH=CH-N(C_{1-3}-Alkyl)-$, $-CH=CH-$
 $N(Carboxy-C_{1-3}-alkyl)-$, $-N=CH-C(O)-N(C_{1-3}-Alkyl)-$, $-O-CH_2-C(O)-N(C_{1-3}-Alkyl)-$,
 $-CH=N-N=CH-$, $-O-C(O)-CH_2-N(C_{1-3}-Alkyl)-$, $-O-CH_2-C(O)-NH-$,
15 $-O-CH_2-CH_2-N(C_{1-3}-Alkyl)-$, $-O-C(O)-N(C_{1-3}-Alkyl)-$, $-O-C(O)-NH-$, $-CO-NH-CO-$
oder $-CO-N(C_{1-3}-Alkyl)-CO-$ Brücke, die jeweils mit zwei benachbarten
Kohlenstoffatomen des Phenylrings verknüpft ist,

R_4 eine C_{3-7} -Cycloalkylgruppe,

- 20 wobei die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyl-
gruppe durch eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di- $(C_{1-3}-alkyl)$ -aminogruppe
substituiert oder durch eine $-NH-$ oder $-N(C_{1-3}-Alkyl)-$ Gruppe ersetzt sein kann,

- oder eine durch die Gruppe R_6 in 3- oder 4-Position substituierte Phenylgruppe, die
25 zusätzlich durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch C_{1-5} -Alkyl-, Trifluor-
methyl-, Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-, Amino-, Acetyl-
amino-, C_{1-3} -Alkyl-sulfonylamino-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkyl-aminocarbonyl-,
Di- $(C_{1-3}-alkyl)$ -aminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, C_{1-3} -Alkyl-aminosulfonyl-,
Di- $(C_{1-3}-alkyl)$ -aminosulfonyl-, Nitro- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituiert
30 sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und wobei

- 5 -

R_6 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatomb,

eine Cyano-, Nitro-, Amino-, C_{1-5} -Alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl- oder Heteroarylgruppe,

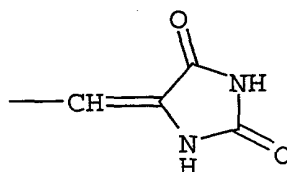
5

eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Tetrazolylgruppe,

eine 2-Pyrrolidon-1-yl-gruppe, in der die der Carbonylgruppe benachbarte Methylengruppe durch ein Sauerstoffatom oder eine -NH- oder -N(C_{1-3} -Alkyl)-

Gruppe ersetzt sein kann,

die Gruppe der Formel

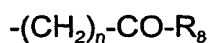


15

in der die an ein Stickstoffatom gebundenen Wasserstoffatome unabhängig voneinander jeweils durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe ersetzt sein können,

eine Gruppe der Formel

20



in der

R_8 eine Hydroxy- oder C_{1-4} -Alkoxygruppe,

25

eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe,

- 6 -

wobei die Methylengruppe in Position 3 oder 4 einer 5-, 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkyl-amino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann

5 oder die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom, eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe, eine -NH-, -N(Allyl)- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)- Gruppe ersetzt sein kann

10 und wobei in den genannten cyclischen Gruppen ein oder zwei Wasserstoffatome durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können,

eine 2,5-Dihydropyrrol-1-yl-gruppe oder

15 eine C₃₋₇-Cycloalkyl-gruppe,

wobei die Methylengruppe in Position 3 oder 4 des 5-, 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylteils durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert oder

20

die Methylengruppe in Position 4 des 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylteils durch eine -NH-, -N(Allyl)- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)- Gruppe ersetzt sein kann,

25 und n eine der Zahlen 0, 1 oder 2 bedeuten,

eine Gruppe der Formel



30

in der

- 7 -

R₉ ein Wasserstoffatom,

eine Allylgruppe,

5

eine gegebenenfalls durch eine Cyano-, Carboxy-, Phenyl- oder Pyridyl-
gruppe substituierte C₁₋₄-Alkylgruppe oder

eine terminal durch eine Hydroxy- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituierte C₂₋₄-
Alkylgruppe,

10

R₁₀ ein Wasserstoffatom,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

15

eine terminal durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-
alkyl)-aminogruppe substituierte C₂₋₃-Alkylgruppe oder

eine 3- bis 7-gliedrige Cycloalkylgruppe,

20

in der eine Methylengruppe durch ein Sauerstoffatom oder eine -NH-
oder -N(C₁₋₃-Alkyl)- Gruppe ersetzt sein kann und unabhängig davon
eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

25

und o eine der Zahlen 0, 1 oder 2 bedeuten,

eine durch die Gruppe R₇ substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe, wobei

R₇ eine C₃₋₇-Cycloalkylgruppe,

30

- 8 -

wobei eine der Methylengruppen durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert oder

5 die Methylengruppe in Position 3 oder 4 einer 5-, 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe durch eine -NH-, -N(Allyl)- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)- Gruppe ersetzt sein kann oder

10 in einer 5- bis 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe eine -(CH₂)₂-Gruppe durch eine -CO-NH-Gruppe ersetzt sein kann, eine -(CH₂)₃-Gruppe durch eine -NH-CO-NH- oder -CO-NH-CO-Gruppe ersetzt sein kann oder eine -(CH₂)₄-Gruppe durch eine -NH-CO-NH-CO-Gruppe ersetzt sein kann, wobei jeweils ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein kann,

15 eine Aryl- oder Heteroarylgruppe,

eine Triazolygruppe,

eine Hydroxy- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe,

20

eine Amino-, C₁₋₇-Alkylamino-, Di-(C₁₋₇-alkyl)-amino-, N-(C₁₋₇-Alkyl)-allylamino-, Phenylamino-, N-Phenyl-C₁₋₃-alkyl-amino-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino- oder Di-(phenyl-C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,

25

eine Allylaminogruppe, in der ein oder zwei vinyliche Wasserstoffatome jeweils durch eine Methylgruppe ersetzt sein können,

eine ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-ω-hydroxy-C₂₋₃-alkyl-amino-, Di-(ω-hydroxy-C₂₋₃-alkyl)-amino-, ω-(C₁₋₃-Alkoxy)-C₂₋₃-alkyl-amino- N-(C₁₋₃-Alkyl)-

- 9 -

[ω -(C₁₋₃-alkoxy)-C₂₋₃-alkyl]-amino-, Di-[ω -(C₁₋₃-alkoxy)-C₂₋₃-alkyl]-amino- oder N-(Dioxolan-2-yl)-C₁₋₃-alkyl-aminogruppe,

eine C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-C₂₋₃-alkyl-amino- oder C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-C₂₋₃-alkyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,

eine Pyridylaminogruppe,

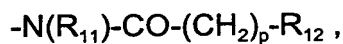
eine C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylsulfonylamino-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-C₂₋₃-alkyl-amino- oder C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-C₂₋₃-alkyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,

eine Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl-aminogruppe,

eine Guanidinogruppe, in der ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können,

eine 2-Pyrrolidon-1-yl-gruppe, in der die der Carbonylgruppe benachbarte Methylengruppe durch ein Sauerstoffatom oder durch eine -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)- Gruppe ersetzt sein kann,

eine Gruppe der Formel



in der

R₁₁ ein Wasserstoffatom oder eine Allyl-, C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₂₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₂₋₃-alkylgruppe,

- 10 -

p eine der Zahlen 0, 1, 2 oder 3 und

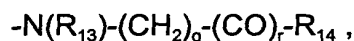
R₁₂ eine Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Allylamino-, Di-allyl-amino-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-phenylamino-, Benzylamino-,
N-(C₁₋₄-Alkyl)-benzylamino-, C₁₋₄-Alkoxy- oder 2,5-Dihydropyrrol-1-yl-
gruppe oder

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe,

wobei jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedri-
gen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwe-
felatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-, -N(Allyl)-,
-N(Phenyl)-, -N(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)- oder -N(Benzoyl)- Gruppe ersetzt
sein kann,

oder, sofern n eine der Zahlen 1, 2 oder 3 darstellt, auch ein Wasserstoff-
atom bedeuten,

eine Gruppe der Formel



in der

R₁₃ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkyl-, Allyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-,
Arylcarbonyl-, Pyridylcarbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-carbonyl-,
C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, Arylsulfonyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylsulfonylgruppe,

q eine der Zahlen 1, 2, 3 oder 4,

- 11 -

r die Zahl 1 oder, sofern q eine der Zahlen 2, 3 oder 4 ist, auch die Zahl 0
und

5 R₁₄ eine Hydroxy-, Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-,
Phenylamino-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-phenylamino-, Benzylamino-, N-(C₁₋₄-Al-
kyl)-benzylamino-, C₁₋₄-Alkoxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkoxygruppe,

eine in 1-Position gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte
Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylaminogruppe oder

10 eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe,

wobei der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann
oder

15 jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen
Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,
durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-, -N(Phenyl)-,
-N(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)- oder -N(Benzoyl)- Gruppe ersetzt sein kann,
20 bedeuten,

eine C₄₋₇-Cycloalkylamino-, C₄₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkylamino- oder C₄₋₇-Cyclo-
alkenylaminogruppe, in der die Position 1 des Rings nicht an der Doppelbin-
dung beteiligt ist und wobei die vorstehend genannten Gruppen jeweils
25 zusätzlich am Aminstickstoffatom durch eine C₅₋₇-Cycloalkyl-, C₂₋₄-Alkenyl-
oder C₁₋₄-Alkylgruppe substituiert sein können,

eine 2,5-Dihydro-pyrrol-1-yl-gruppe oder

30 eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

- 12 -

5

der Cycloalkylenteil mit einer Phenylgruppe oder mit einer gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatomb, durch eine Nitro-, C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy- oder Aminogruppe substituierten Oxazolo-, Imidazolo-, Thiazolo-, Pyridino-, Pyrazino- oder Pyrimidinogruppe kondensiert sein kann oder/und

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl- oder Phenylgruppe ersetzt sein können oder/und

10

die Methylengruppe in Position 3 einer 5-gliedrigen Cycloalkylenimino-
gruppe durch eine Hydroxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert sein kann,

15

jeweils die Methylengruppe in Position 3 oder 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hydroxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert oder

20

die Methylengruppe in 4-Position einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-, -N(Allyl)-, -N(Phenyl)-, -N(Phenyl-C₁₋₃-alkyl)-, -N(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)-, -N(C₁₋₄-Hydroxy-carbonyl)-, -N(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-, -N(Benzoyl)- oder -N(Phenyl-C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

25

wobei eine mit einem Imino-Stickstoffatom der Cycloalkylenimino-
gruppe verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann oder in einer 5- bis 7-gliedrigen

30

- 13 -

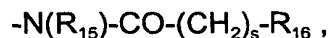
monocyclischen oder mit einer Phenylgruppe kondensierten Cyclo-
alkyleniminogruppe beide mit dem Imino-Stickstoffatom verknüpften
Methylengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein
können,

5

bedeutet,

oder R_6 eine Gruppe der Formel

10



in der

15

R_{15} ein Wasserstoffatom, eine Allyl-, C_{1-6} -Alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl- oder Pyridinyl-
gruppe,

20

eine terminal durch eine Phenyl-, Heteroaryl-, Trifluormethyl-, Aminocarbonyl-,
 C_{1-4} -Alkylamino-carbonyl-, Di- $(C_{1-4}$ -alkyl)-amino-carbonyl-, C_{1-3} -Alkyl-carbonyl-,
 C_{1-3} -Alkyl-aminosulfonyl- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminosulfonylgruppe substituierte
 C_{1-3} -Alkylgruppe oder

25

eine terminal durch eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Allyl-
amino-, Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino-, C_{1-3} -Alkyl-sulfonylamino- oder N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-
 C_{1-3} -alkyl-sulfonylaminogruppe substituierte C_{2-3} -Alkylgruppe und

s eine der Zahlen 0, 1, 2 oder 3 darstellen und

R_{16} die Bedeutungen der vorstehend erwähnten Gruppe R_7 annimmt oder

30

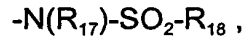
eine Carboxygruppe bedeutet oder,

- 14 -

sofern s eine der Zahlen 1, 2 oder 3 darstellt, auch ein Wasserstoffatom bedeutet,

eine Gruppe der Formel

5



in der

R_{17} ein Wasserstoffatom,

eine Allyl-, C_{1-4} -Alkyl- oder Cyanomethylgruppe oder

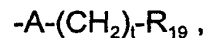
eine terminal durch eine Cyano-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino-, Trifluormethyl-carbonyl-amino- oder N-(C_{1-3} -Alkyl)-trifluormethyl-carbonyl-aminogruppe substituierte C_{2-4} -Alkylgruppe und

R_{18} eine C_{1-4} -Alkyl-, Phenyl- oder Pyridylgruppe bedeuten,

eine durch eine Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-carbonyl- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-sulfonylgruppe und eine Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte Aminogruppe,

oder eine Gruppe der Formel

25



in der

A ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe,

30

- 15 -

R₁₉ ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Aryl-, Heteroaryl-, Amino-, C₁₋₄-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe

oder eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe,

5

wobei die Methylengruppe in Position 3 einer 5-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hydroxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert sein kann,

jeweils die Methylengruppe in Position 3 oder 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hydroxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert oder

15

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)- Gruppe ersetzt sein kann, und

t eine der Zahlen 2 oder 3 oder,

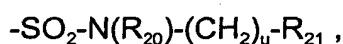
20

sofern R₁₉ ein Wasserstoffatom, eine Aryl- oder Heteroarylgruppe darstellt, auch die Zahl 1 oder,

sofern A eine Sulfonylgruppe darstellt, auch die Zahl 0 bedeuten,

25

oder eine Gruppe der Formel



30 in der

- 16 -

R_{20} ein Wasserstoffatom, eine Allyl- oder C_{1-3} -Alkylgruppe,

R_{21} ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder eine Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe und

5

u eine der Zahlen 2, 3 oder 4 oder,

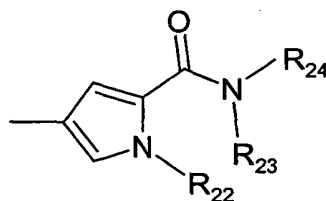
sofern R_{21} ein Wasserstoffatom ist, auch die Zahl 1 bedeuten,

wobei alle in den unter R_6 genannten Resten enthaltenen einfach gebundenen oder ankondensierten Phenylgruppen durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iod-
atome, durch C_{1-5} -Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Carboxy-,
 C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkylamino-carbonyl-,
Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-carbonyl-, Aminosulfonyl-, C_{1-3} -Alkyl-aminosulfonyl-,
Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminosulfonyl-, C_{1-3} -Alkyl-sulfonylamino-, Nitro- oder Cyano-
gruppen mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich
oder verschieden sein können, oder zwei benachbarte Wasserstoffatome der
Phenylgruppen durch eine Methylendioxygruppe ersetzt sein können,

15

oder R_4 eine Gruppe der Formel

20



in der

25

R_{22} eine C_{1-3} -Alkylgruppe,

- 17 -

R_{23} ein Wasserstoffatom,

eine Allylgruppe,

5 eine gegebenenfalls durch eine Cyano-, Carboxy-, Phenyl- oder Pyridyl-
gruppe substituierte C_{1-4} -Alkylgruppe oder

eine terminal durch eine Hydroxy- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe substituierte C_{2-4} -
Alkylgruppe und

R_{24} ein Wasserstoffatom,

eine C_{1-3} -Alkylgruppe,

15 eine terminal durch eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -
alkyl)-aminogruppe substituierte C_{2-3} -Alkylgruppe ,

oder eine 3-7-gliedrige Cycloalkylgruppe,

20

wobei eine Methylengruppe durch ein Sauerstoffatom oder durch
eine -NH- oder -N(C_{1-3} -Alkyl)- Gruppe ersetzt sein kann und
unabhängig davon eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe
ersetzt sein kann, bedeuten

25

oder R_{23} und R_{24} zusammen mit dem Stickstoffatom, mit dem sie verknüpft
sind, bilden

eine 2,5-Dihydro-pyrrol-1-yl-gruppe oder

30

eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe,

- 18 -

5

wobei die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Amino-, C_{1-3} -Alkyl-amino- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminogruppe substituiert oder durch ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom, eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe oder eine -NH- oder -N(C_{1-3} -Alkyl)- Gruppe ersetzt sein kann

und wobei ein oder zwei Wasserstoffatome in der 5- bis 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe ersetzt sein können,

und

R_5 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe,

15

wobei unter dem Ausdruck eine Arylgruppe eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch eine Cyano-, Trifluormethyl-, Nitro-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe und

20

unter dem Ausdruck eine Heteroarylgruppe, soweit nicht anders angegeben, eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituierte monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe, wobei

25

die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und

die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

30

- 19 -

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

5 eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome enthält,

und außerdem an die vorstehend erwähnten monocyclischen heterocyclischen Gruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, das Wasserstoffatom einer oder zweier Methingruppen durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Amino-, C₁₋₃-Alkyl-amino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe ersetzt sein kann und die Bindung über ein Stickstoffatom oder über ein Kohlenstoffatom des heterocyclischen Teils oder eines ankondensierten Phenylrings erfolgt,

15

zu verstehen ist,

die Wasserstoffatome in den vorstehend genannten Alkyl- und Alkoxygruppen oder in den in vorstehend definierten Gruppen der Formel I enthaltenen Alkylteilen teilweise oder ganz durch Fluoratomer ersetzt sein können,

20

die in den vorstehend definierten Gruppen vorhandenen gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als zwei Kohlenstoffatome enthalten, auch deren verzweigte Isomere, wie beispielsweise die Isopropyl-, tert. Butyl-, Isobutylgruppe, einschließen, sofern nichts anderes erwähnt wurde, und

25

wobei zusätzlich das Wasserstoffatom einer vorhandenen Carboxygruppe oder ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom, beispielsweise einer Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe oder eines gesättigten N-Heterocyclus wie der Piperidinygruppe, jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest ersetzt sein kann.

30

- 20 -

Unter einem von einer Imino- oder Aminogruppe in-vivo abspaltbaren Rest ist beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine Acylgruppe wie die Benzoyl- oder Pyridinoylgruppe oder eine C₁₋₁₆-Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine Allyloxycarbonylgruppe, eine C₁₋₁₆-Alkoxycarbonylgruppe wie die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Pentoxycarbonyl-, Hexyloxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyloxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl- oder Hexadecyloxycarbonylgruppe, eine Phenyl-C₁₋₈-alkoxycarbonylgruppe wie die Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine C₁₋₃-Alkylsulfonyl-C₂₋₄-alkoxycarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-C₂₋₄-alkoxy-C₂₋₄-alkoxycarbonyl- oder R_eCO-O-(R_fCR_g)-O-CO-Gruppe, in der

R_e eine C₁₋₈-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

R_f ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

R_g ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl- oder R_eCO-O-(R_fCR_g)-O-Gruppe, in der R_e bis R_g wie vorstehend erwähnt definiert sind, darstellen,

wobei zusätzlich für eine Aminogruppe die Phthalimidogruppe in Betracht kommt, zu verstehen, wobei die vorstehend erwähnten Esterreste ebenfalls als in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe verwendet werden können.

Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X ein Sauerstoffatom,

R₁ ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest wie eine C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl- oder C₂₋₄-Alkanoylgruppe,

- 21 -

R_2 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine Cyano- oder Nitrogruppe,

5

eine Carboxygruppe, eine lineare oder verzweigte C_{1-4} -Alkoxy-carbonylgruppe oder eine C_{3-4} -Cycloalkoxy-carbonylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte Allyloxy-carbonylgruppe,

10

eine lineare oder verzweigte C_{2-3} -Alkoxy-carbonylgruppe, die im Alkylteil terminal durch eine Hydroxy- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe substituiert ist, oder

15 eine Aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkyl-aminocarbonyl- oder eine Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino-carbonylgruppe, wobei die Alkylgruppen, sofern sie mehr als ein Kohlenstoffatom besitzen, terminal durch eine C_{1-3} -Alkoxygruppe substituiert sein können,

R_3 eine 2-Pyrrolyl-, 3-Pyrrolyl-, 1- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-3-pyrrolyl-, 1-(Carboxy- C_{1-3} -alkyl)-3-pyrrolyl-, 2-Furyl-, 3-Furyl-, 2-Thienyl-, 3-Thienyl-, 2-(Carboxy- C_{1-3} -alkyl)-thien-5-yl-, 2-(Carboxy- C_{1-3} -alkyl)-thien-4-yl-, 4-Imidazolyl-, 1- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-5-imidazolyl-, 1- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-4-imidazolyl-, 1-Benzyl-5-imidazolyl-, 5- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-isoxazol-3-yl-, 3-Pyridyl-, 4-Pyridyl-, 2-Pyrazinyl-, 4-Pyridazinyl-Gruppe oder

20

25 eine Pyrazol-3-yl-Gruppe,

in welcher unabhängig voneinander die 1- und/oder 5-Position jeweils durch eine C_{1-3} -Alkyl-oder Carboxy- C_{1-3} -alkylgruppe substituiert sein kann,

30 ein 5- bis 6-gliedriger cyclischer Oximether, der über das dem Stickstoffatom benachbarte Kohlenstoffatom mit der Methylidengruppe verknüpft ist,

oder eine bicyclische Gruppe bestehend aus

einem Phenylring, der mit der Methylidengruppe verknüpft ist, und

5

einer $-O-CH_2-O-$, $-O-CF_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-O-$, $-O-CH=CH-O-$, $-S-CH=N-$,
 $-NH-CH=N-$, $-N=C(C_{1-3}-Alkyl)-NH-$, $-N=C(Carboxy-C_{1-3}-alkyl)-NH-$, $-N(C_{1-3}-$
 $Alkyl)-CH=N-$, $-N(Carboxy-C_{1-3}-alkyl)-CH=N-$, $-N(C_{1-3}-Alkyl)-C(C_{1-3}-Alkyl)=N-$,
 $-N=CH-CH=N-$, $-N=CH-N=CH-$, $-N=CH-N=C(C_{1-3}-Alkyl)-$, $-N=CH-CH=CH-$,
 $-N=CH-CH=C(C_{1-3}-Alkyl)-$, $-CH=N-N=CH-$, $-CH=CH-NH-$, $-CH=CH-N(C_{1-3}-$
 $Alkyl)-$, $-N=N-NH-$, $-N=N-N(C_{1-3}-Alkyl)-$, $-O-CH_2-C(O)-N(C_{1-3}-Alkyl)-$, $-O-C(O)-$
 $CH_2-N(C_{1-3}-Alkyl)-$, $-O-C(O)-N(C_{1-3}-Alkyl)-$, $-O-C(O)-NH-$, $-O-CH_2-CH_2-N(C_{1-3}-$
 $Alkyl)-$, oder $-CO-N(C_{1-3}-Alkyl)-CO-$ Brücke, die jeweils mit zwei benachbarten
Kohlenstoffatomen des Phenylrings verknüpft ist,

15

R_4 eine 1-Methyl-piperidin-4-yl-gruppe,

oder eine durch die Gruppe R_6 in 3- oder 4-Position substituierte Phenylgruppe, die
zusätzlich in einer noch verbleibenden 3-, 4- oder 5-Position durch ein Fluor-,

20

Chlor-, Brom- oder Iodatom oder durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-,
 C_{1-3} -Alkoxy-, Amino-, Nitro- oder Cyanogruppe substituiert sein kann, wobei

R_6 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom,

25

eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Tetrazolylgruppe,

eine am Iminostickstoff und/oder an einem Kohlenstoffatom durch eine C_{1-3} -Alkyl-
gruppe substituierte Imidazolylgruppe,

30

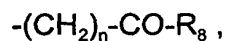
eine am Iminostickstoff und/oder an einem oder zwei Kohlenstoffatomen jeweils
unabhängig voneinander durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Pyrazolylgruppe,

- 23 -

eine 2-Pyrrolidon-1-yl-gruppe, in der die der Carbonylgruppe benachbarte Methylengruppe durch ein Sauerstoffatom oder eine -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

5

eine Gruppe der Formel



in der

10

R₈ eine Hydroxygruppe,

eine 2,5-Dihydropyrrol-1-yl-gruppe oder

eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe,

15

wobei die Methylengruppe in Position 3 oder 4 einer 5-, 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkyl-amino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann

20

oder die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom, eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe, eine -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann

25

und wobei in den genannten cyclischen Gruppen ein oder zwei Wasserstoffatome durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können,

und n eine der Zahlen 0 oder 1 bedeuten,

eine Gruppe der Formel

30



- 24 -

in der

R_9 ein Wasserstoffatom,

5

eine Allylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine Cyano- oder Carboxygruppe substituierte C_{1-4} -Alkylgruppe oder

10

eine terminal durch eine Hydroxy- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe substituierte C_{2-4} -Alkylgruppe,

R_{10} ein Wasserstoffatom,

15

eine C_{1-3} -Alkylgruppe,

eine terminal durch eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminogruppe substituierte C_{2-3} -Alkylgruppe oder

20

eine 3- bis 7-gliedrige Cycloalkylgruppe,

in der eine Methylengruppe durch ein Sauerstoffatom oder eine -NH- oder -N(C_{1-3} -Alkyl)- Gruppe ersetzt sein kann,

25

und o eine der Zahlen 0 oder 1 bedeuten,

eine durch die Gruppe R_7 substituierte C_{1-2} -Alkylgruppe, wobei

30

R_7 eine C_{3-7} -Cycloalkylgruppe,

- 25 -

wobei die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cyclo-alkylgruppe durch eine -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)- Gruppe ersetzt sein kann
oder

5 eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Pyridyl- oder Imidazolylgruppe,

eine Triazolylgruppe,

10 eine Hydroxy- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe,

eine Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-allylamino-, Phenyl-C₁₋₂-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₂-alkylaminogruppe,

15 eine Allylaminogruppe, in der ein oder zwei vinyllische Wasserstoffatome jeweils durch eine Methylgruppe ersetzt sein können,

eine ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-ω-hydroxy-C₂₋₃-alkyl-amino-, Di-(ω-hydroxy-C₂₋₃-alkyl)-amino-, ω-(C₁₋₃-Alkoxy)-C₂₋₃-alkyl-amino-
20 N-(C₁₋₃-Alkyl)-[ω-(C₁₋₃-alkoxy)-C₂₋₃-alkyl]-amino- oder Di-[ω-(C₁₋₃-alkoxy)-C₂₋₃-alkyl]-aminogruppe,

eine Pyridylaminogruppe,

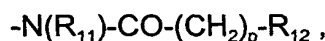
25 eine N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylsulfonaminogruppe,

eine Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl-aminogruppe,

- 26 -

eine 2-Pyrrolidon-1-yl-gruppe, in der die der Carbonylgruppe benachbarte Methylengruppe durch ein Sauerstoffatom oder eine -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

5 eine Gruppe der Formel



in der

10 R₁₁ ein Wasserstoffatom oder eine Allyl-, C₁₋₃-Alkylgruppe, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₂₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₂₋₃-alkylgruppe,

p eine der Zahlen 0, 1 oder 2 und

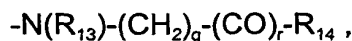
15 R₁₂ eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Allylamino-, Di-(C₁₋₂-alkyl)-amino-, C₁₋₃-Alkoxy- oder 2,5-Dihydro-pyrrol-1-yl-gruppe oder

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe,

20 wobei jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine -NH-, -N(Allyl)- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)- Gruppe ersetzt sein kann,

25 oder, sofern n eine der Zahlen 1 oder 2 darstellt, auch ein Wasserstoffatom bedeuten,

eine Gruppe der Formel



in der

R_{13} ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkyl- oder Pyridylcarbonylgruppe,

5

q eine der Zahlen 1 oder 2,

r die Zahl 1 oder, sofern q die Zahl 2 ist, auch die Zahl 0 und

10

R_{14} eine Hydroxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino-,
 C_{1-3} -Alkoxygruppe oder

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe,

15

wobei jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine -NH- oder -N(C_{1-3} -Alkyl)- Gruppe ersetzt sein kann, bedeuten,

20

eine C_{4-7} -Cycloalkylamino-, C_{3-5} -Cycloalkyl- C_{1-2} -alkylamino- oder C_{4-7} -Cycloalkenylaminogruppe, in der die Position 1 des Rings nicht an der Doppelbindung beteiligt ist und wobei die vorstehend genannten Gruppen jeweils zusätzlich am Aminstickstoffatom durch eine C_{2-4} -Alkenyl- oder C_{1-3} -Alkylgruppe substituiert sein können,

25

eine 2,5-Dihydro-pyrrol-1-yl-gruppe oder

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

- 28 -

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxy- C_{1-3} -alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

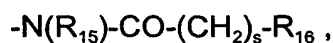
5 jeweils die Methylengruppe in Position 3 oder 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Carboxy-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert oder

10 die Methylengruppe in 4-Position einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C_{1-3} -Alkyl)-, -N(Allyl)- oder -N(C_{1-3} -Alkyl-carbonyl)- Gruppe ersetzt sein kann,

15 wobei eine mit einem Imino-Stickstoffatom der Cycloalkylenimino-
gruppe verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder
Sulfonylgruppe ersetzt sein kann,

bedeutet,

20 oder R_6 eine Gruppe der Formel



25 in der

R_{15} ein Wasserstoffatom, eine Allyl-, C_{1-4} -Alkyl-, C_{3-5} -Cycloalkyl- oder Pyridinyl-
gruppe,

30 eine terminal durch eine Pyridyl-, Trifluormethyl- oder Di-(C_{1-2} -alkyl)-amino-carbonylgruppe substituierte C_{1-3} -Alkylgruppe oder

- 29 -

eine terminal durch eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe substituierte C_{2-3} -Alkylgruppe und

5 s eine der Zahlen 0, 1, 2 oder 3 darstellen und

R_{16} eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Carboxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino-, 2,5-Dihydropyrrol-1-yl- oder Pyridinylgruppe oder eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe bedeutet,

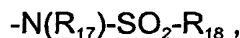
10 wobei die Methylengruppe in Position 3 einer 5-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hydroxy-, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxy- C_{1-3} -alkylgruppe substituiert sein kann,

15 jeweils die Methylengruppe in Position 3 oder 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino-, Hydroxy-, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy- oder C_{1-3} -Alkoxy- C_{1-3} -alkylgruppe substituiert oder

20 die Methylengruppe in 4-Position einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine -NH- oder -N(C_{1-3} -Alkyl)- Gruppe ersetzt sein kann,

oder, sofern s eine der Zahlen 1, 2 oder 3 darstellt, auch ein Wasserstoffatom
25 bedeutet,

eine Gruppe der Formel



30 in der

- 30 -

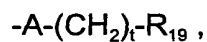
R₁₇ ein Wasserstoffatom,

eine C₁₋₃-Alkyl- oder Cyanomethylgruppe oder

5 eine terminal durch eine Cyano-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituierte C₂₋₃-Alkylgruppe und

R₁₈ eine C₁₋₄-Alkyl- oder Pyridylgruppe bedeuten,

10 oder eine Gruppe der Formel



in der

15

A ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe,

R₁₉ ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₄-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe

20

oder eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe,

wobei jeweils die Methylengruppe in Position 3 oder 4 einer 6- oder 7-gliedrigen durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine -NH- oder

25

-N(C₁₋₃-Alkyl)- Gruppe ersetzt sein kann,

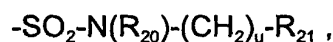
und t eine der Zahlen 2 oder 3

oder, sofern R₁₉ ein Wasserstoffatom ist, auch die Zahl 1 bedeuten

30

oder eine Gruppe der Formel

- 31 -



in der

5 R_{20} ein Wasserstoffatom oder eine Allyl- oder C_{1-3} -Alkylgruppe,

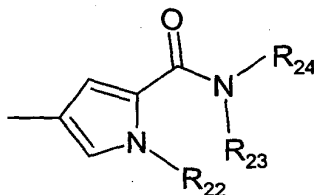
R_{21} ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkyl-
amino- oder eine Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe und

10 u eine der Zahlen 2, 3 oder 4

oder, sofern R_{21} ein Wasserstoffatom ist, auch die Zahl 1 bedeuten,

oder R_4 eine Gruppe der Formel

15



in der

R_{22} eine Methylgruppe,

20

R_{23} ein Wasserstoffatom oder eine Allyl- oder C_{1-3} -Alkylgruppe und

R_{24} ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkylgruppe oder

25 eine terminal durch eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, C_{1-3} -Alkylaminogruppe oder
durch eine Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe substituierte C_{2-3} -Alkylgruppe
bedeuten,

- 32 -

oder R_{23} und R_{24} zusammen mit dem Stickstoffatom, mit dem sie verknüpft sind, bilden

5 eine 2,5-Dihydro-pyrrol-1-yl-gruppe oder

eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe,

wobei die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Amino-, C_{1-3} -Alkyl-amino- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminogruppe substituiert oder durch ein Sauerstoffatom, eine -NH- oder -N(C_{1-3} -Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

15 und

R_5 ein Wasserstoffatom bedeuten,

wobei die Wasserstoffatome in den vorstehend genannten Alkyl- und Alkoxy-
20 gruppen oder in den in vorstehend definierten Gruppen der Formel I enthaltenen Alkylteilen teilweise oder ganz durch Fluoratome ersetzt sein können,

die in den vorstehend definierten Gruppen vorhandenen gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, auch deren verzweigte Iso-
25 mere, wie beispielsweise die Isopropyl-, tert. Butyl-, Isobutylgruppe, einschließen, sofern nichts anderes erwähnt wurde.

Besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

30

X ein Sauerstoffatom,

- 33 -

R₁ und R₅ jeweils ein Wasserstoffatom,

R₂ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

5

eine Cyanogruppe oder

eine Carboxy- C₁₋₂-Alkoxycarbonyl-, Allyloxycarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₂-alkyl)-aminocarbonylgruppe

10

R₃ eine 2-Pyrrolyl-, 2-Furyl-, 3-Furyl-, 2-Thienyl-, 3-Thienyl-, 4-Imidazolyl -, 5-(C₁₋₃-Alkyl)-pyrazol-3-yl-, 5-(C₁₋₃-Alkyl)-isoxazol-3-yl-, 3-Pyridyl-, 4-Pyridyl-, 2-Pyrazinyl-, 4-Pyridazinyl-, Benzimidazol-5-yl-, 1-(C₁₋₃-Alkyl)-benzimidazol-5-yl-, 2-(C₁₋₃-Alkyl)-benzimidazol-5-yl-, 3,4-Methylenedioxy-1-phenyl, 3,4-Ethylendioxy-1-phenyl-, 3,4-
15 (Difluormethylenedioxy)-1-phenyl-, 2-(C₁₋₃-Alkyl)-isoindol-1,3-dion-5-yl-, Chinoxalin-6-yl- oder 1-(C₁₋₃-Alkyl)-benzotriazol-5-yl-Gruppe,

20

R₄ eine durch die Gruppe R₆ in 3- oder 4-Position substituierte Phenylgruppe, die in der noch verbleibenden 3- bzw. 4-Position zusätzlich durch ein Fluor- oder Chlor-atom oder durch eine (C₁₋₃)-Alkoxy- oder Cyanogruppe substituiert sein kann, wobei

25

R₆ eine 1-(C₁₋₃-Alkyl)-imidazol-2-yl-gruppe,

eine 5-(C₁₋₃-Alkyl)-pyrazol-1-yl-gruppe, die zusätzlich in 3-Position durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein kann,

25

eine Pyrrolid-2-on-1-yl-gruppe,

eine terminal durch die Gruppe R₇ substituierte C₁₋₂-Alkylgruppe, wobei

30

R₇ eine Amino-, Allylamino-, C₁₋₄-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,

- 34 -

eine ω -Hydroxy- C_{2-3} -alkyl-amino-, N-(C_{1-3} -Alkyl)- ω -hydroxy- C_{2-3} -alkyl-amino-,
 ω -(C_{1-3} -Alkoxy)- C_{2-3} -alkyl-amino- oder N-(C_{1-3} -Alkyl)-[ω -(C_{1-3} -alkoxy)- C_{2-3} -
alkyl]-amino-gruppe,

5

eine Pyridylaminogruppe,

eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

ein Kohlenstoffatom mit einer Hydroxy- oder Hydroxymethylgruppe
substituiert sein kann, wobei die Substitution durch eine Hydroxyl-
gruppe an einem dem Stickstoffatom benachbarten Kohlenstoffatom
ausgenommen ist,

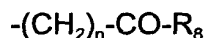
15

eine 6- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der die Methylengruppe in
4-Position durch ein Sauerstoffatom oder eine -NH-, -N-(Allyl)- oder N(C_{1-3} -
Alkyl)- Gruppe ersetzt sein kann, oder

eine über das Stickstoffatom in 1-Position oder 2-Position gebundene
20 Triazolygruppe,

20

oder R_6 eine Gruppe der Formel



25 in der

R_8 eine Pyrrolidino-, 2,5-Dihydro-pyrrol-1-yl-, Piperidino-, Morpholino-,
Thiomorpholino- oder eine in 4-Stellung gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -
Alkylgruppe substituierte Piperazino- oder Perhydro-1,4-diazepinogruppe

30

- 35 -

und n eine der Zahlen 0 oder 1 bedeuten,

eine Gruppe der Formel

5



in der

R_9 ein Wasserstoffatom, eine Allylgruppe oder eine gegebenenfalls terminal durch eine Cyanogruppe substituierte C_{1-3} -Alkylgruppe und

R_{10} ein Wasserstoffatom,

eine C_{1-3} -Alkylgruppe,

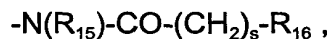
15

eine terminal durch eine C_{1-3} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe substituierte C_{2-3} -Alkylgruppe oder

eine 3- bis 7-gliedrige Cycloalkylgruppe, in der eine Methylengruppe durch eine $-\text{NH}-$ oder $-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{-Alkyl})-$ Gruppe ersetzt sein kann, bedeuten

20

eine Gruppe der Formel



25 in der

R_{15} ein Wasserstoffatom, eine Allyl-, C_{1-3} -Alkyl-, Pyridinyl-, ω -[(C_{1-3} -Alkyl)-amino]- C_{2-3} -alkyl- oder ω -[Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino]- C_{2-3} -alkylgruppe,

30

s eine der Zahlen 0, 1 oder 2 und

- 36 -

R_{16} eine C_{1-3} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino- oder Pyridinylgruppe,

5 eine Pyrrolidino-, 2,5-Dihydropyrrol-1-yl-, Piperidino-, Morpholino- oder Thiomorpholinogruppe oder

eine in 4-Stellung gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Piperazino- oder Perhydro-1,4-diazepinogruppe

oder, sofern s die Zahl 1 oder 2 darstellt, auch ein Wasserstoffatom bedeuten,

eine Gruppe der Formel

15 $-N(R_{17})-SO_2-R_{18}$,

in der

R_{17} ein Wasserstoffatom,

20 eine C_{1-3} -Alkylgruppe oder

eine terminal durch eine Amino-, C_{1-3} -Alkyl- amino- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino-
gruppe substituierte C_{2-3} -Alkylgruppe und

25 R_{18} eine C_{1-3} -Alkylgruppe bedeuten,

eine Gruppe der Formel

$-SO_2-(CH_2)_t-R_{19}$,

30 in der

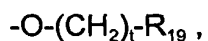
- 37 -

t eine der Zahlen 1, 2 oder 3 und

R_{19} ein Wasserstoffatom oder, sofern n eine der Zahlen 2 oder 3 darstellt,
auch eine Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe bedeuten,

5

oder eine Gruppe der Formel



in der

t eine der Zahlen 1, 2 oder 3 und

R_{19} ein Wasserstoffatom oder, sofern n eine der Zahlen 2 oder 3 darstellt,
auch eine Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe bedeuten,

15

oder eine Gruppe der Formel



in der

20

R_{20} ein Wasserstoffatom oder eine Allyl- oder C_{1-3} -Alkylgruppe und

R_{25} eine C_{1-3} -Alkylgruppe oder

25

eine durch eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe
substituierte C_{2-3} -Alkylgruppe bedeuten,

bedeuten,

30

wobei die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen Dialkylaminogruppen
zwei gleiche oder zwei unterschiedliche Alkylgruppen enthalten können und

- 38 -

die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, linear oder verzweigt sein können, sofern nichts anderes erwähnt wurde,

5

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X ein Sauerstoffatom,

R₁ und R₅ jeweils ein Wasserstoffatom,

15

R₂ ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom oder eine Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl-, N-Ethyl-N-methyl-aminocarbonyl- oder Diethylaminocarbonylgruppe,

20

R₃ eine 3,4-Methylenedioxy-1-phenyl-, 3,4-Ethylenedioxy-1-phenyl-, Chinoxalin-6-yl-, Benzimidazol-5-yl-, 2-Methylbenzimidazol-5-yl- oder 1-Methyl-benzimidazol-5-yl-gruppe und

25

R₄ eine in 4-Position durch die Gruppe R₆ substituierte Phenylgruppe, die zusätzlich in 3-Position durch ein Fluor- oder Chloratom oder eine Methoxygruppe substituiert sein kann, wobei

R₆ eine 1-(C₁₋₂-Alkyl)-imidazol-2-yl-gruppe,

30

eine 3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl-gruppe,

- 39 -

eine Pyrrolid-2-on-1-ylgruppe,

eine durch die Gruppe R_7 substituierte Methylgruppe, wobei

5 R_7 eine Methylamino-, Ethylamino-, Isobutylamino-, Di-(C_{1-2} -alkyl)-amino-, N-(2-Hydroxyethyl)-methylamino- oder N-(2-Methoxyethyl)-methyaminogruppe,

eine Pyrrolidino-, 3-Hydroxypyrrolidino-, 2-Hydroxymethyl-pyrrolidino-, 4-Hydroxypiperidino-, Morpholino-, Piperazin-1-yl- oder 1-Methyl-piperazin-4-yl-gruppe oder

eine 1,2,4-Triazol-1-yl-, 1,2,3-Triazol-1-yl- oder 1,2,3-Triazol-2-yl-gruppe,

oder R_6 eine N-Acetyl-methylamino- oder N-Methoxyacetyl-methyaminogruppe,

15

eine Gruppe der Formel



20

in der

R_8 eine in 4-Stellung gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Piperazino- oder Perhydro-1,4-diazepinogruppe bedeutet,

25 eine 4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl-methyl-gruppe,

eine Gruppe der Formel



30

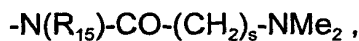
in der

- 40 -

R_9 eine Methyl-, Cyanomethyl- oder Ethylgruppe und

5 R_{10} eine Methyl-, 1-Methylpiperidin-4-yl-, 2-Methylamino-ethyl-, 2-Dimethyl-
amino-ethyl- oder 3-Dimethylamino-propylgruppe bedeuten

eine Gruppe der Formel



10 in der

s eine der Zahlen 1 oder 2 und

15 R_{15} eine Methyl- oder Ethylgruppe oder, sofern n die Zahl 2 darstellt, auch eine
3-Pyridylgruppe bedeuten,

oder eine Gruppe der Formel

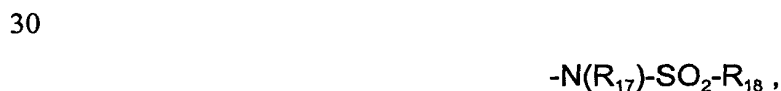


in der

s eine der Zahlen 1 oder 2 und

25 R_{16}' eine Dimethylaminogruppe, oder, sofern s die Zahl 1 darstellt, auch eine
4-(C₁₋₂-Alkyl)-piperazin-1-yl-gruppe bedeuten,

eine Gruppe der Formel

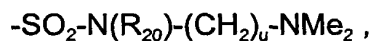


- 41 -

in der a) R_{17} eine Dimethylaminoethylgruppe und R_{18} eine Methyl-, Ethyl- oder Propylgruppe bedeutet oder

5 in der b) R_{17} eine Methylaminogruppe und R_{18} eine Methylgruppe bedeutet,

eine Gruppe der Formel



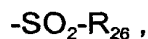
10

in der

R_{20} ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe und

15 u eine der Zahlen 2 oder 3 bedeuten,

eine Gruppe der Formel



20

in der

R_{26} eine Methylgruppe oder eine 2-Di-(C_{1-2} -alkyl)-amino-ethylgruppe bedeutet,

25 oder eine 2-Di-(C_{1-2} -alkyl)-amino-ethoxy-gruppe bedeuten,

wobei die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen Dialkylaminogruppen zwei gleiche oder zwei unterschiedliche Alkylgruppen enthalten können,

30 deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

- 42 -

Als ganz besonders bevorzugte Verbindungen sind insbesondere zu nennen:

5 (a) 3-(Z)-{1-[4-(Dimethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon

(b) 3-(Z)-{1-[4-[N-Methyl-N-(4-methylpiperazin-1-yl-methylcarbonyl)-amino]-phenylamino]-1-(chinoxalin-6-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon

10 (c) 3-(Z)-{1-[4-(N-Ethyl-N-methyl-aminomethyl)-phenylamino]-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon

(d) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{2-(dimethylamino)-ethyl-carbonyl}-amino)-phenyl-amino]-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-fluor-2-indolinon

15 (e) 3-(Z)-{1-[4-(1,2,4-Triazol-1-yl-methyl)-phenylamino]-1-(1-methyl-benzimidazol-5-yl)-methylen}-6-fluor-2-indolinon

20 (f) 3-(Z)-{1-[4-(Dimethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(1-methyl-benzimidazol-5-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon

(g) 3-(Z)-{1-[4-(Dimethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon

25 (h) 3-(Z)-{1-[4-[N-Methansulfonyl-N-(2-dimethylaminoethyl)-amino]-phenylamino]-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon

(i) 3-(Z)-{1-[4-(Dimethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

30

- 43 -

(j) 3-(Z)-{1-(4-[N-Methyl-N-(4-methylpiperazin-1-yl-methylcarbonyl)-amino]-phenyl-amino)-1-(3,4-ethylendioxyphenyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

5 (k) 3-(Z)-{1-(4-[N-Acetyl-N-(2-dimethylaminoethyl)-amino]-phenylamino)-1-(3,4-ethylendioxyphenyl)-methylen}-6-fluor-2-indolinon

(l) 3-(Z)-{1-[4-(Ethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(3,4-ethylendioxyphenyl)-methylen}-6-fluor-2-indolinon

10 (m) 3-(Z)-{1-(4-[N-Acetyl-N-(3-dimethylaminopropyl)-amino]-phenylamino)-1-(3,4-ethylendioxyphenyl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon

(n) 3-(Z)-{1-(4-[N-Propionyl-N-(3-dimethylaminopropyl)-amino]-phenylamino)-1-(3,4-ethylendioxyphenyl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon

15 (o) 3-(Z)-{1-(4-[N-Propionyl-N-(2-dimethylaminoethyl)-amino]-phenylamino)-1-(3,4-ethylendioxyphenyl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon

20 (p) 3-(Z)-{1-(4-[N-Acetyl-N-(2-dimethylaminoethyl)-amino]-phenylamino)-1-(3,4-ethylendioxyphenyl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon

(q) 3-(Z)-{1-(4-[4-Methylpiperazin-1-yl-methyl]-phenylamino)-1-(3,4-methylen-dioxyphenyl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon

25 (r) 3-(Z)-{1-(4-[N-Methansulfonyl-N-(2-dimethylaminoethyl)-amino]-phenylamino)-1-(3,4-ethylendioxyphenyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(s) 3-(Z)-{1-(4-[Pyrrolidin-1-yl-methyl]-phenylamino)-1-(3,4-ethylendioxyphenyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

30

- 44 -

(t) 3-(Z)-{1-(4-[*N*-Methyl-*N*-(dimethylaminomethylcarbonyl)-amino]-phenylamino)-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

5 (u) 3-(Z)-{1-(4-[Ethylamino-methyl]-phenylamino)-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(v) 3-(Z)-{1-(4-[4-Methylpiperazin-1-yl-methyl]-phenylamino)-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

10 (w) 3-(Z)-{1-(4-[Dimethylamino-methyl]-phenylamino)-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(x) 3-(Z)-{1-(4-[Diethylamino-methyl]-phenylamino)-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

15 (y) 3-(Z)-{1-[4-(Dimethylaminocarbonyl)-phenylamino]-1-(1-methyl-benzimidazol-5-yl)-methylen}-6-fluor-2-indolinon

20 (z) 3-(Z)-{1-(4-[*N*-Propionyl-*N*-(3-dimethylaminopropyl)-amino]-phenylamino)-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-fluor-2-indolinon

(aa) 3-(Z)-{1-(4-[*N*-Propionyl-*N*-(2-dimethylaminoethyl)-amino]-phenylamino)-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-fluor-2-indolinon

25 (ab) 3-(Z)-{1-(4-[*N*-Methansulfonyl-*N*-(2-dimethylaminoethyl)-amino]-phenylamino)-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-fluor-2-indolinon

(ac) 3-(Z)-{1-(4-[*N*-Acetyl-*N*-(2-dimethylaminoethyl)-amino]-phenylamino)-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

30

- 45 -

(ad) 3-(Z)-{1-(4-[N-Methyl-N-(2-dimethylaminoethyl)aminocarbonyl]-phenylamino)-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

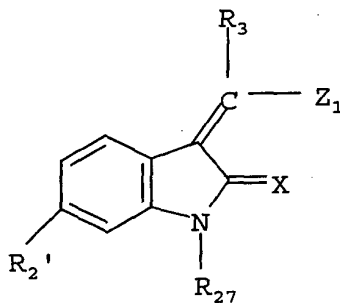
(ae) 3-(Z)-{1-(4-[N-Methyl-N-(3-dimethylaminopropyl)aminocarbonyl]-phenylamino)-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(af) 3-(Z)-{1-(4-[N-Methyl-N-(2-dimethylaminoethyl)aminocarbonyl]-phenylamino)-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

10 deren Tautomere und deren Salze.

Erfindungsgemäß erhält man die neuen Verbindungen beispielsweise nach folgenden im Prinzip literaturbekannten Verfahren:

15 a. Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



(II),

in der

X und R₃ wie eingangs erwähnt definiert sind,

20 R₂' die für R₂ eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt,

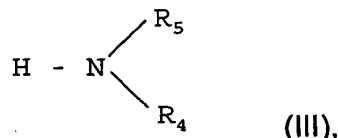
R₂₇ ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe, wobei einer der Reste R₂' und R₂₇ auch eine gegebenenfalls über einen Spacer gebildete Bindung an eine Festphase darstellen kann und der andere der Reste R₂' und R₂₇ die vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt, und Z₁ ein

- 46 -

Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Aryl-alkoxygruppe, z.B. ein Chlor- oder Bromatom, eine Methoxy-, Ethoxy- oder Benzyloxygruppe, bedeuten,

mit einem Amin der allgemeinen Formel

5



in der

R_4 und R_5 wie eingangs erwähnt definiert sind,

und erforderlichenfalls anschließende Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder von einer Festphase.

10

Als Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe kommt beispielsweise eine Acetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl-, tert. Butyloxycarbonyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe und

15

als Festphase ein Harz wie ein 4-(2',4'-Dimethoxyphenylaminomethyl)-phenoxyharz, wobei die Bindung zweckmäßigerweise über die Aminogruppe erfolgt, oder ein p-Benzyloxybenzylalkoholharz, wobei die Bindung zweckmäßigerweise über ein Zwischenglied wie ein 2,5-Dimethoxy-4-hydroxy-benzylderivat erfolgt, in Betracht.

20

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Toluol, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Dioxan, Methanol, Ethanol, 2-Propanol, Dimethylsulfoxid, Methylenchlorid oder deren Gemischen gegebenenfalls in Gegenwart einer inerten Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder Natriumhydrogencarbonat bei Temperaturen zwischen 20 und 175°C durchgeführt, wobei eine verwendete Schutzgruppe infolge Umamidierung gleichzeitig abgespalten werden kann.

25

- 47 -

Bedeutet Z₁ in einer Verbindung der allgemeinen Formel II ein Halogenatom, dann wird die Umsetzung vorzugsweise in Gegenwart einer inerten Base bei Temperaturen zwischen 20 und 120°C, durchgeführt.

- 5 Bedeutet Z₁ in einer Verbindung der allgemeinen Formel II eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Arylalkoxygruppe, dann wird die Umsetzung vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 200°C, durchgeführt.

- 10 Die gegebenenfalls erforderliche anschließende Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe wird zweckmäßigerweise entweder hydrolytisch in einem wäßrigen oder alkoholischen Lösungsmittel, z.B. in Methanol/Wasser, Ethanol/Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser, Dioxan/Wasser, Dimethylformamid/Wasser, Methanol oder Ethanol in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 15 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C,

- oder vorteilhafterweise durch Umamidierung mit einer organischen Base wie Ammoniak, Butylamin, Dimethylamin oder Piperidin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Dimethylformamid und deren Gemischen oder in einem 20 Überschuß des eingesetzten Amins bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C, durchgeführt.

- Die Abspaltung von einer verwendeten Festphase erfolgt vorzugsweise mittels Trifluoressigsäure und Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 35°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur. 25

b. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der

- R₂ eine lineare oder verzweigte C₁₋₆-Alkoxy-carbonylgruppe, eine C₃₋₆-Cycloalkoxy-carbonyl- oder eine Aryloxycarbonylgruppe, 30

- 48 -

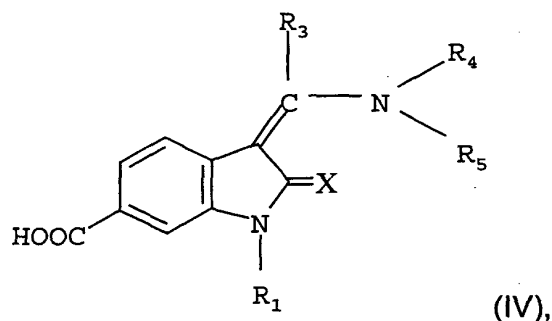
eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte Allyloxy-carbonylgruppe,

5 eine lineare oder verzweigte C₁₋₄-Alkoxy-carbonylgruppe, die im Alkylteil terminal durch eine Phenyl-, Heteroaryl-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist,

10 eine lineare oder verzweigte C₂₋₆-Alkoxy-carbonylgruppe, die im Alkylteil terminal durch ein Chloratom oder eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist, oder

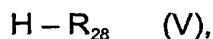
eine Aminocarbonyl-, C₁₋₄-Alkyl-aminocarbonyl- oder eine Di-(C₁₋₄-alkyl)-aminocarbonylgruppe, wobei die Alkylgruppen, sofern sie mehr als ein Kohlenstoffatom besitzen, terminal durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-
15 gruppe substituiert sein können, bedeutet:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



20 in der

X, R₁ und R₃ bis R₅ wie eingangs erwähnt definiert sind, oder deren reaktionsfähigen Derivaten mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



25

- 49 -

in der

R_{28} ein linearer oder verzweigter C_{1-6} -Alkanol, ein C_{3-6} -Cycloalkanol oder ein aromatischer Alkohol,

- 5 ein gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierter Allyl-alkohol,

ein linearer oder verzweigter C_{1-4} -Alkanol, der im Alkylteil terminal durch eine Phenyl-, Heteroaryl-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist,

10 eine linearer oder verzweigter C_{2-6} -Alkanol, der im Alkylteil terminal durch ein Chloratom oder eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe substituiert ist, oder

- 15 eine Amino-, C_{1-4} -Alkyl-amino- oder eine Di-(C_{1-4} -alkyl)-aminogruppe, wobei die Alkylgruppen, sofern sie mehr als ein Kohlenstoffatom besitzen, terminal durch eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe substituiert sein können, bedeutet.

- 20 Die Veresterung oder Amidierung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Diethylether, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, Acetonitril,

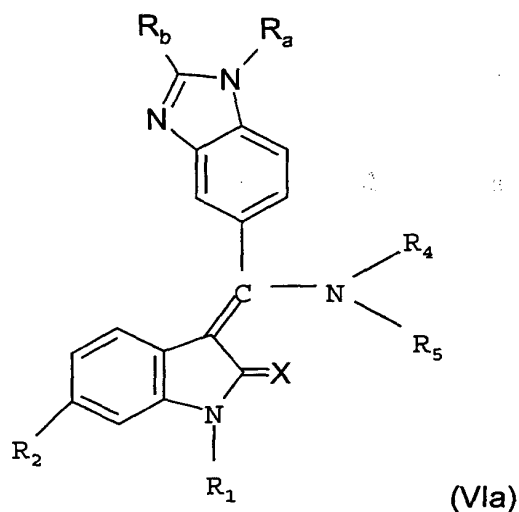
Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel,

- 25 durchgeführt. Hierbei wird die Umsetzung mit einer entsprechenden Säure vorzugsweise in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benzotriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyl-
- 30

- 50 -

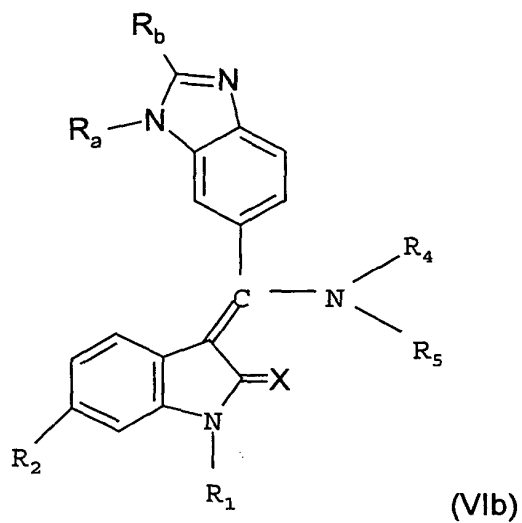
uronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benzotriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, N-Methyl-morpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, und die Acylierung mit einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung wie deren Anhydrid, Ester, Imidazolid oder Halogenide gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.

c. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel



15 oder

- 51 -

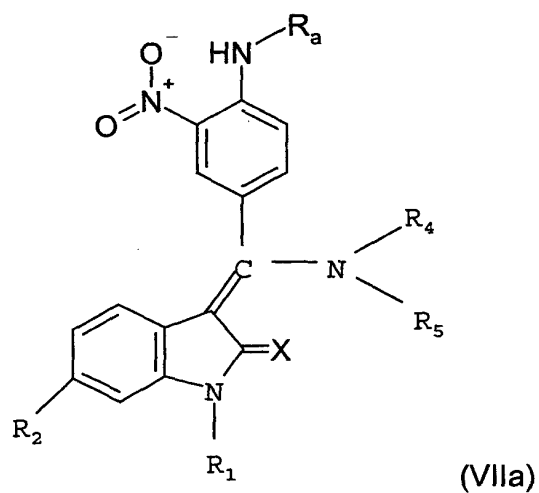


in der

X, R₁, R₂, R₄ und R₅ wie eingangs erwähnt definiert sind und

- 5 R_a und R_b jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkylgruppe oder eine Carboxy-C₁₋₃-alkylgruppe sein können:

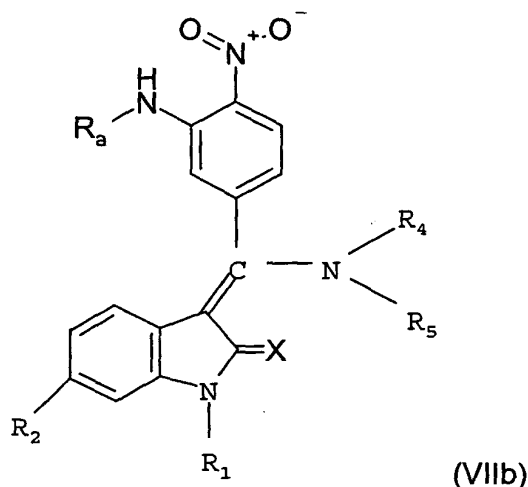
Reduktion einer Verbindung der allgemeinen Formel



10

beziehungsweise

- 52 -



in der

X, R₁, R₂, R₄ und R₅ wie eingangs erwähnt definiert sind und

- 5 R_a ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls geschützte Carboxy-C₁₋₃-alkylgruppe sein kann,
mit Wasserstoff (1-10 bar) oder einem Reagens zur Transferhydrierung, wie beispielsweise Cyclohexen, 1,3-Cyclohexadien oder Ammoniumformiat in Anwesenheit
eines Hydrierkatalysators wie beispielsweise Raney-Nickel oder Palladium auf
10 Aktivkohle bei Temperaturen von 0°C bis 150 °C, bevorzugt bei 10 °C bis zur
Siedetemperatur des Lösungsmittels bzw. -gemisches,

entweder

c1. in Ameisensäure, gegebenenfalls unter Verwendung eines Kosolvens,

- 15 wobei man Verbindungen der allgemeinen Formel VIa bzw. VIb erhält, in denen
R_b ein Wasserstoffatom und
R_a ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls geschützte Carboxy-C₁₋₃-alkylgruppe ist.

20 oder

c2. in einem Lösungsmittel wie beispielsweise Essigsäure, Propionsäure, Methanol, Ethanol oder Mischungen derselben untereinander oder mit anderen Lösungsmitteln wie beispielweise Essigester, THF oder Dioxan,

wobei man Verbindungen der allgemeinen Formel I erhält, in denen R_3 ein an einer der Aminogruppen mit R_a substituierter 3,4-Diaminophenylrest ist, welche weiter umgesetzt werden

in R_b -COOH oder, falls R_b eine Carboxyalkylgruppe ist, auch einem geschützten Derivat wie einem entsprechenden Halbester, als Solvens und Reaktant oder gegebenenfalls – insbesondere, wenn R_b -COOH bei der gewählten Reaktionstemperatur ein Feststoff ist – unter Zusatz eines Lösungsmittels wie beispielsweise Methanol, Ethanol, 2-Propanol, Essigsäure, Propionsäure, THF, Dioxan, Dichlormethan oder Essigester bei Temperaturen von 10 °C – 150 °C, bevorzugt bei 20 °C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels bzw. –gemisches zu Verbindungen der allgemeinen Formel VIa bzw. VIb in denen

R_a und R_b unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls geschützte Carboxy- C_{1-3} -alkylgruppe sein können.

d. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_4 eine durch die Gruppe R_7 substituierte C_{1-3} -Alkylgruppe darstellt, wobei

R_7 eine Heteroarylgruppe, welche über einen Iminostickstoff gebunden ist,

eine Hydroxy- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe,

eine Amino-, C_{1-7} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-7}$ -alkyl)-amino-, N- $(C_{1-7}$ -Alkyl)-allylamino-, Phenylamino-, N-Phenyl- C_{1-3} -alkyl-amino-, Phenyl- C_{1-3} -alkylamino-, N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-phenyl- C_{1-3} -alkylamino- oder Di-(phenyl- C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe,

eine Allylaminogruppe, in der ein oder zwei vinyllische Wasserstoffatome jeweils durch eine Methylgruppe ersetzt sein können,

- 54 -

eine ω -Hydroxy- C_{2-3} -alkyl-amino-, N-(C_{1-3} -Alkyl)- ω -hydroxy- C_{2-3} -alkyl-amino-,
Di-(ω -hydroxy- C_{2-3} -alkyl)-amino-, N-(C_{1-3} -Alkyl)-[ω -(C_{1-3} -alkoxy)- C_{2-3} -alkyl]-
amino-, Di-(ω -(C_{1-3} -alkoxy)- C_{2-3} -alkyl)-amino- oder N-(Dioxolan-2-yl)-
 C_{1-3} -alkyl-aminogruppe,

5

eine C_{1-3} -Alkyl-carbonylamino- C_{2-3} -alkyl-amino- oder C_{1-3} -Alkyl-carbonylamino-
 C_{2-3} -alkyl-N-(C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe,

eine Pyridylaminogruppe,

eine C_{1-3} -Alkylsulfonylamino-, N-(C_{1-3} -Alkyl)- C_{1-3} -alkylsulfonylamino-, C_{1-3} -Alkyl-
sulfonylamino- C_{2-3} -alkyl-amino- oder C_{1-3} -Alkylsulfonylamino- C_{2-3} -alkyl-N-
(C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe,

15

eine Hydroxycarbonyl- C_{1-3} -alkylamino- oder N-(C_{1-3} -Alkyl)-hydroxycarbonyl-
 C_{1-3} -alkyl-aminogruppe,

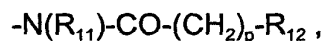
eine Guanidinogruppe, in der ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch
eine C_{1-3} -Alkylgruppe ersetzt sein können,

20

eine 2-Pyrrolidon-1-yl-gruppe, in der die der Carbonylgruppe benachbarte
Methylengruppe durch ein Sauerstoffatom oder durch eine -NH- oder
-N(C_{1-3} -Alkyl)- Gruppe ersetzt sein kann,

25

eine Gruppe der Formel



in der

30

- 55 -

R_{11} ein Wasserstoffatom oder eine Allyl-, C_{1-3} -Alkyl-, C_{1-3} -Alkyl-amino- C_{2-3} -alkyl- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino- C_{2-3} -alkylgruppe,

p eine der Zahlen 0, 1, 2 oder 3 und

5

R_{12} eine Amino-, C_{1-4} -Alkylamino-, Allylamino-, Di-allyl-amino-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-(C_{1-4} -Alkyl)-phenylamino-, Benzylamino-, N-(C_{1-4} -Alkyl)-benzylamino-, C_{1-4} -Alkoxy- oder 2,5-Dihydropyrrol-1-yl-gruppe oder

10

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe,

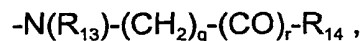
wobei jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C_{1-3} -Alkyl)-, -N(Allyl)-, -N(Phenyl)-, -N(C_{1-3} -Alkyl-carbonyl)- oder -N(Benzoyl)- Gruppe ersetzt sein kann,

15

oder, sofern n eine der Zahlen 1, 2 oder 3 darstellt, auch ein Wasserstoffatom bedeuten,

20

eine Gruppe der Formel



25

in der

R_{13} ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkyl-, Allyl-, C_{1-3} -Alkyl-carbonyl-, Arylcarbonyl-, Pyridylcarbonyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkyl-carbonyl-, C_{1-3} -Alkylsulfonyl-, Arylsulfonyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylsulfonylgruppe,

30

- 56 -

q eine der Zahlen 1, 2, 3 oder 4,

r die Zahl 1 oder, sofern q eine der Zahlen 2, 3 oder 4 ist, auch die Zahl 0
und

5

R₁₄ eine Hydroxy-, Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-, Phenyl-
amino-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-phenylamino-, Benzylamino-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-benzyl-
amino-, C₁₋₄-Alkoxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkoxygruppe,

10

eine in 1-Position gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte
Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylaminogruppe oder

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe,

15

wobei der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann
oder

20

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen
Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,
durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-, -N(Phenyl)-,
-N(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)- oder -N(Benzoyl)- Gruppe ersetzt sein kann,
bedeuten,

25

eine C₄₋₇-Cycloalkylamino-, C₄₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkylamino- oder C₄₋₇-Cyclo-
alkenylaminogruppe, in der die Position 1 des Rings nicht an der Doppel-
bindung beteiligt ist und wobei die vorstehend genannten Gruppen jeweils
zusätzlich am Aminstickstoffatom durch eine C₅₋₇-Cycloalkyl-, C₂₋₄-Alkenyl-
oder C₁₋₄-Alkylgruppe substituiert sein können,

30

eine 2,5-Dihydro-pyrrol-1-yl-gruppe oder

- 57 -

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

5 der Cycloalkylenteil mit einer Phenylgruppe oder mit einer gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch eine Nitro-, C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy- oder Aminogruppe substituierten Oxazolo-, Imidazolo-, Thiazolo-, Pyridino-, Pyrazino- oder Pyrimidinogruppe kondensiert sein kann oder/und

10 ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl- oder Phenylgruppe ersetzt sein können oder/und

15 die Methylengruppe in Position 3 einer 5-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hydroxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert sein kann,

20 jeweils die Methylengruppe in Position 3 oder 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hydroxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert oder

25 die Methylengruppe in 4-Position einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-, -N(Allyl)-, -N(Phenyl)-, -N(Phenyl-C₁₋₃-alkyl)-, -N(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)-, -N(C₁₋₄-Hydroxy-carbonyl)-, -N(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-, -N(Benzoyl)- oder -N(Phenyl-C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

30

- 58 -

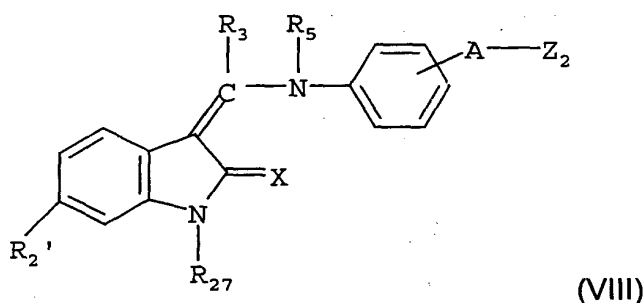
5

wobei eine mit einem Imino-Stickstoffatom der Cycloalkylenimino-
gruppe verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder
Sulfonylgruppe ersetzt sein kann oder in einer 5- bis 7-gliedrigen
monocyclischen oder mit einer Phenylgruppe kondensierten Cyclo-
alkyleniminogruppe beide mit dem Imino-Stickstoffatom verknüpften
Methylengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein
können,

bedeutet:

10

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

15

R_3 , R_5 und X wie eingangs erwähnt definiert sind,

20

R_2' die für R_2 eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt,

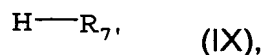
R_{27} ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der
Lactamgruppe, wobei einer der Reste R_2' und R_{27} auch eine gegebenenfalls über
einen Spacer gebildete Bindung an eine Festphase darstellen kann und der andere
der Reste R_2' und R_{27} die vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt,

A eine C_{1-3} -Alkylgruppe und

Z_2 eine Austrittsgruppe, beispielsweise eine Alkyl- oder Arylsulfonyloxygruppe wie
die Methylsulfonyloxy-, Ethylsulfonyloxy-, p-Toluolsulfonyloxy-, oder Trifluormethan-
sulfonyloxygruppe darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel

25

- 59 -



in der

- 5 R_7 , die vorstehend für R_7 genannten Bedeutungen besitzt, und erforderlichenfalls anschließende Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder von einer Festphase.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Toluol, Acetonitril, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon oder deren Gemischen, gegebenenfalls unter Zusatz von Wasser als Cosolvens oder/und unter Zusatz einer inerten Hilfsbase, beispielsweise Natriumhydrogencarbonat, Pyridin, 2,4,6-Trimethylpyridin, Chinolin, Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin, N-Ethyl-dicyclohexylamin, 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octan oder 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en, bei Temperaturen zwischen -50°C und $+100^\circ\text{C}$, vorzugsweise zwischen -10°C und $+50^\circ\text{C}$, durchgeführt, wobei eine verwendete Schutzgruppe infolge Umamidierung gleichzeitig abgespalten werden kann.

- 20 Die gegebenenfalls erforderliche Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder von einer Festphase erfolgt wie vorstehend unter Verfahren (a) beschrieben.

- 25 Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Alkoxy-carbonylgruppe enthält, so kann diese mittels Hydrolyse in eine entsprechende Carboxyverbindung übergeführt werden, oder

- eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, so kann diese mittels reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkyl-amino- oder Dialkylaminoverbindung übergeführt werden, oder
- 30

- 60 -

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, so kann diese mittels Acylierung oder Sulfonierung in eine entsprechende Acyl- oder Sulfonylverbindung übergeführt werden, oder

5

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, so kann diese mittels Veresterung oder Amidierung in eine entsprechende Ester- oder Aminocarbonylverbindung übergeführt werden, oder

10

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Cycloalkyleniminogruppe enthält, in der eine Methylengruppe durch ein Schwefelatom ersetzt ist, so kann diese mittels Oxidation in eine entsprechende Sulfinyl- oder Sulfonylverbindung übergeführt werden, oder

15

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Nitrogruppe enthält, so kann diese mittels Reduktion in eine entsprechende Aminoverbindung übergeführt werden, oder

20

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_4 eine durch eine Amino-, Alkylamino-, Aminoalkyl- oder N-Alkyl-aminogruppe substituierte Phenylgruppe darstellt, so kann diese anschliessend mittels Umsetzung mit einem entsprechenden Cyanat, Isocyanat oder Carbamoylhalogenid in eine entsprechende Harnstoffverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden oder

25

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_4 eine durch eine Amino-, Alkylamino-, Aminoalkyl- oder N-Alkyl-aminogruppe substituierte Phenylgruppe darstellt, so kann diese anschliessend mittels Umsetzung mit einer entsprechenden die Amidinogruppe übertragenden Verbindung oder durch Umsetzung mit einem entsprechenden Nitril in eine entsprechende Guanidinoverbindung der allgemeinen

30

Formel I übergeführt werden.

- 61 -

Die anschließende Hydrolyse erfolgt vorzugsweise in einem wäßrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Methanol/Wasser, Ethanol/Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie
5 Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C.

Die anschließende reduktive Alkylierung wird vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Methanol/Wasser, Methanol/Wasser/Ammoniak,
10 Ethanol, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylformamid gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure in Gegenwart von katalytisch angeregtem Wasserstoff, z.B. von Wasserstoff in Gegenwart von Raney-Nickel, Platin oder Palladium/Kohle, oder in Gegenwart eines Metallhydrids wie Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid bei
15 Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 80°C, durchgeführt.

Die anschließende Acylierung oder Sulfonylierung wird zweckmäßigerweise mit der entsprechenden freien Säure oder einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung wie deren Anhydrid, Ester, Imidazolid oder Halogenid vorzugsweise in einem
20 Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Diethylether, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, Acetonitril, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der
25 Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt. Die Umsetzung mit der freien Säure kann gegebenenfalls in Gegenwart eines die Säure aktivierenden Mittels oder eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethyl-
30 chlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodi-

- 62 -

imid/1-Hydroxy-benzotriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benzotriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylamino-pyridin, N-Methyl-morpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, erfolgen. Die Umsetzung mit einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung kann gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin, N-Methyl-morpholin oder Pyridin oder bei Verwendung eines Anhydrids bei Gegenwart der entsprechenden Säure bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, erfolgen.

Die anschließende Veresterung oder Amidierung wird zweckmäßigerweise durch Umsetzung eines reaktionsfähigen entsprechenden Carbonsäurederivates mit einem entsprechenden Alkohol oder Amin wie vorstehend beschrieben durchgeführt.

Die anschließende Oxidation des Schwefelatoms wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, z.B. in Wasser, Wasser/Pyridin, Aceton, Methylenchlorid, Essigsäure, Essigsäure/Acetanhydrid, verdünnter Schwefelsäure oder Trifluoressigsäure, je nach dem verwendeten Oxidationsmittel zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen -80 und 100°C durchgeführt.

Zur Herstellung einer entsprechenden Sulfinylverbindung der allgemeinen Formel I wird die Oxidation zweckmäßigerweise mit einem Äquivalent des verwendeten Oxidationsmittels durchgeführt, z.B. mit Wasserstoffperoxid in Eisessig, Trifluoressigsäure oder Ameisensäure bei 0 bis 20°C oder in Aceton bei 0 bis 60°C, mit einer Persäure wie Perameisensäure in Eisessig oder Trifluoressigsäure bei 0 bis 50°C oder mit m-Chlorperbenzoesäure in Methylenchlorid, Chloroform oder Dioxan bei -20 bis 80°C, mit Natriummetaperjodat in wässrigem Methanol oder Ethanol bei

- 63 -

-15 bis 25°C, mit Brom in Eisessig oder wäßriger Essigsäure gegebenenfalls in Gegenwart einer schwachen Base wie Natriumacetat, mit N-Bromsuccinimid in Ethanol, mit tert. Butylhypochlorit in Methanol bei -80 bis -30°C, mit Iodbenzodichlorid in wäßrigem Pyridin bei 0 bis 50°C, mit Salpetersäure in Eisessig bei 0 bis 20°C, mit Chromsäure in Eisessig oder in Aceton bei 0 bis 20°C und mit Sulfurylchlorid in Methylenchlorid bei -70°C, der hierbei erhaltene Thioether-Chlor-Komplex wird zweckmäßigerweise mit wäßrigem Ethanol hydrolysiert.

Zur Herstellung einer Sulfonylverbindung der allgemeinen Formel I wird die Oxidation ausgehend von einer entsprechenden Sulfinylverbindung zweckmäßigerweise mit einem oder mehr Äquivalenten des verwendeten Oxidationsmittels oder ausgehend von einer entsprechenden Mercaptoverbindung zweckmäßigerweise mit zwei oder mehr Äquivalenten des verwendeten Oxidationsmittels durchgeführt, z.B. mit Wasserstoffperoxid in Eisessig/Acetanhydrid, Trifluoressigsäure oder in Ameisensäure bei 20 bis 100°C oder in Aceton bei 0 bis 60°C, mit einer Persäure wie Perameisensäure oder m-Chlorperbenzoesäure in Eisessig, Trifluoressigsäure, Methylenchlorid oder Chloroform bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, mit Salpetersäure in Eisessig bei 0 bis 20°C, mit Chromsäure, Natriumperjodat oder Kaliumpermanganat in Essigsäure, Wasser/Schwefelsäure oder in Aceton bei 0 bis 20°C.

Die anschließende Reduktion einer Nitrogruppe erfolgt vorzugsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle oder Raney-Nickel in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure oder Eisessig bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Die anschließende Herstellung einer entsprechenden Harnstoffverbindung der allgemeinen Formel I wird zweckmäßigerweise mit einem anorganischen Cyanat

oder einem entsprechenden Isocyanat oder Carbamoylchlorid vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid und gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise bei der Raumtemperatur, durchgeführt.

5

Die anschließende Herstellung einer entsprechenden Guanidinoverbindung der allgemeinen Formel I wird zweckmäßigerweise durch Umsetzung mit einer Amidinogruppe übertragenden Verbindung wie 3,5-Dimethylpyrazol-1-carbonsäureamidin vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid und gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise bei der Raumtemperatur, durchgeführt.

10

15

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Carboxy-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

20

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Carboxygruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert. Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und

25

als Schutzrest für eine Hydroxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Acetyl-, Trifluoracetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl-, tert. Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

30

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wäßrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kalium-

hydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure oder Eisessig bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Die Abspaltung einer Methoxybenzylgruppe kann auch in Gegenwart eines Oxidationsmittels wie Cer(IV)ammoniumnitrat in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril oder Acetonitril/Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, erfolgen.

Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert. Butyl- oder tert. Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Essigester oder Ether.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Ferner können erhaltene chirale Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens zwei asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen Gemisches diastereomerer Salze oder Derivate, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure, Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Apfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, N-Acetylglutaminsäure, Asparaginsäure, N-Acetyl-asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise der (+)- oder (-)-Menthylloxycarbonylrest in Betracht.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren

kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Maleinsäure, Methansulfonsäure oder Ethansulfonsäure in Betracht.

- 5 Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

10

Die als Ausgangsprodukte verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis IX sind teilweise literaturbekannt oder man erhält diese nach literaturbekannten Verfahren oder können nach den vorstehend und in den Beispielen beschriebenen Verfahren erhalten werden. Beispielsweise sind die Verbindungen der allgemeinen VIII aus den Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R_4 eine durch eine Hydroxy- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte Phenylgruppe darstellt, beispielsweise durch Umsetzung mit Alkyl- oder Arylsulfonylchloriden zugänglich.

15

20

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_1 ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest darstellt, wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine inhibierende Wirkung auf verschiedene Kinasen, vor allem auf Rezeptor-Tyrosinkinasen wie VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR1, FGFR3, EGFR, HER2, IGF1R und HGFR, sowie auf Komplexe von CDK's (Cyclin Dependent Kinases) wie CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 und CDK9 mit ihren spezifischen Cyclinen (A, B1, B2, C, D1, D2, D3, E, F, G1, G2, H, I und K) und auf virales Cyclin, auf die Proliferation kultivierter humaner Zellen, insbesondere die von Endothelzellen, z.B. bei der Angiogenese, aber auch auf die Proliferation anderer Zellen, insbesondere von Tumorzellen.

25

30

- 68 -

Die biologischen Eigenschaften der neuen Verbindungen wurde nach folgendem Standardverfahren wie folgt geprüft:

Humane Nabelschnur Endothelzellen (HUVEC) wurden in IMDM (Gibco BRL),
5 supplementiert mit 10 % foetalem Rinderserum (FBS) (Sigma), 50 μ M β -Mercaptoe-
ethanol (Fluka), Standardantibiotika, 15 μ g/ml Endothelzellwachstumsfaktor (ECGS,
Collaborative Biomedical Products) und 100 μ g/ml Heparin (Sigma) auf Gelatine-
beschichteten Kulturflaschen (0.2 % Gelatine, Sigma) bei 37°C, 5 % CO₂ in was-
sergesättigter Atmosphäre kultiviert.

10 Zur Untersuchung der inhibitorischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindun-
gen wurden die Zellen für 16 Stunden "gehungert", d.h. in Kulturmedium ohne
Wachstumsfaktoren (ECGS + Heparin) gehalten. Die Zellen wurden mittels
Trypsin/EDTA von den Kulturflaschen abgelöst und einmal in serumhaltigem
15 Medium gewaschen. Anschließend wurden $2,5 \times 10^3$ Zellen pro well ausgesät.

Die Proliferation der Zellen wurde mit 5 ng/ml VEGF₁₆₅ (vascular endothelial
growth factor; H. Weich, GBF Braunschweig) und 10 μ g/ml Heparin stimuliert. Pro
Platte wurden jeweils 6 wells als Kontrollwert nicht stimuliert.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden in 100 % Dimethylsulfoxid gelöst
und in verschiedenen Verdünnungen als Dreifachbestimmungen den Kulturen
zugefügt, wobei die maximale Dimethylsulfoxid-Konzentration 0.3 % betrug.

25 Die Zellen wurden für 76 Stunden bei 37°C inkubiert, dann wurde für weitere 16
Stunden ³H-Thymidin (0.1 μ Ci/well, Amersham) zugegeben, um die DNA Synthese
zu bestimmen. Anschließend wurden die radioaktiv markierten Zellen auf Filter-
matten immobilisiert und die eingebaute Radioaktivität in einem β -counter bestimmt.
Zur Bestimmung der inhibitorischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen
30 wurde der Mittelwert der nicht-stimulierten Zellen vom Mittelwert der Faktor-stimu-

- 69 -

lierten Zellen (in Anwesenheit oder Abwesenheit der erfindungsgemäßen Verbindungen) subtrahiert.

Die relative Zellproliferation wurde in Prozent der Kontrolle (HUVEC ohne Inhibitor)
5 berechnet und die Wirkstoffkonzentration, die die Proliferation der Zellen zu 50 %
hemmt (IC_{50}), abgeleitet.

Beispielhaft werden die Testergebnisse der folgenden Verbindungen (a) bis (ay) der
allgemeinen Formel I angegeben:

10

(a) 3-(Z)-{1-[4-(Dimethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-
methylen}-6-chlor-2-indolinon

15

(b) 3-(Z)-{1-(4-[N-Methyl-N-(4-methylpiperazin-1-yl-methylcarbonyl)-amino]-phenyl-
amino)-1-(chinoxalin-6-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon

(c) 3-(Z)-{1-[4-(N-Ethyl-N-methyl-aminomethyl)-phenylamino]-1-(3,4-methylenedioxy-
phenyl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon

20

(d) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{2-(dimethylamino)-ethyl-carbonyl}-amino)-phenyl-
amino]-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-fluor-2-indolinon

(e) 3-(Z)-{1-[4-(1,2,4-Triazol-1-yl-methyl)-phenylamino]-1-(1-methyl-benzimidazol-5-
yl)-methylen}-6-fluor-2-indolinon

25

(f) 3-(Z)-{1-[4-(Dimethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(1-methyl-benzimidazol-5-yl)-
methylen}-6-chlor-2-indolinon

30

(g) 3-(Z)-{1-[4-(Dimethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-
methylen}-6-chlor-2-indolinon

- 70 -

(h) 3-(Z)-{1-(4-[N-Methansulfonyl-N-(2-dimethylaminoethyl)-amino]-phenylamino)-1-(3,4-ethylendioxyphenyl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon

5 (i) 3-(Z)-{1-[4-(Dimethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(3,4-ethylendioxyphenyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(j) 3-(Z)-{1-(4-[N-Methyl-N-(4-methylpiperazin-1-yl-methylcarbonyl)-amino]-phenylamino)-1-(3,4-ethylendioxyphenyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

10 (k) 3-(Z)-{1-(4-[N-Acetyl-N-(2-dimethylaminoethyl)-amino]-phenylamino)-1-(3,4-ethylendioxyphenyl)-methylen}-6-fluor-2-indolinon

(l) 3-(Z)-{1-[4-(Ethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(3,4-ethylendioxyphenyl)-methylen}-6-fluor-2-indolinon

15 (m) 3-(Z)-{1-(4-[N-Acetyl-N-(3-dimethylaminopropyl)-amino]-phenylamino)-1-(3,4-ethylendioxyphenyl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon

20 (n) 3-(Z)-{1-(4-[N-Propionyl-N-(3-dimethylaminopropyl)-amino]-phenylamino)-1-(3,4-ethylendioxyphenyl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon

(o) 3-(Z)-{1-(4-[N-Propionyl-N-(2-dimethylaminoethyl)-amino]-phenylamino)-1-(3,4-ethylendioxyphenyl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon

25 (p) 3-(Z)-{1-(4-[N-Acetyl-N-(2-dimethylaminoethyl)-amino]-phenylamino)-1-(3,4-ethylendioxyphenyl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon

(q) 3-(Z)-{1-(4-[4-Methylpiperazin-1-yl-methyl]-phenylamino)-1-(3,4-methylendioxyphenyl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon

30

- 71 -

(r) 3-(Z)-{1-(4-[N-Methansulfonyl-N-(2-dimethylaminoethyl)-amino]-phenylamino)-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

5 (s) 3-(Z)-{1-(4-[Pyrrolidin-1-yl-methyl]-phenylamino)-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(t) 3-(Z)-{1-(4-[N-Methyl-N-(dimethylaminomethylcarbonyl)-amino]-phenylamino)-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

10 (u) 3-(Z)-{1-(4-[Ethylamino-methyl]-phenylamino)-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(v) 3-(Z)-{1-(4-[4-Methylpiperazin-1-yl-methyl]-phenylamino)-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

15

(w) 3-(Z)-{1-(4-[Dimethylamino-methyl]-phenylamino)-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

20 (x) 3-(Z)-{1-(4-[Diethylamino-methyl]-phenylamino)-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(y) 3-(Z)-{1-[4-(Dimethylaminocarbonyl)-phenylamino]-1-(1-methyl-benzimidazol-5-yl)-methylen}-6-fluor-2-indolinon

25 (z) 3-(Z)-{1-(4-[N-Propionyl-N-(3-dimethylaminopropyl)-amino]-phenylamino)-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-fluor-2-indolinon

(aa) 3-(Z)-{1-(4-[N-Propionyl-N-(2-dimethylaminoethyl)-amino]-phenylamino)-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-fluor-2-indolinon

30

- 72 -

(ab) 3-(Z)-{1-(4-[N-Methansulfonyl-N-(2-dimethylaminoethyl)-amino]-phenylamino)-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-fluor-2-indolinon

5 (ac) 3-(Z)-{1-(4-[N-Acetyl-N-(2-dimethylaminoethyl)-amino]-phenylamino)-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(ad) 3-(Z)-{1-(4-[N-Methyl-N-(2-dimethylaminoethyl)aminocarbonyl]-phenylamino)-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

10 (ae) 3-(Z)-{1-(4-[N-Methyl-N-(3-dimethylaminopropyl)aminocarbonyl]-phenylamino)-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(af) 3-(Z)-{1-(4-[N-Methyl-N-(2-dimethylaminoethyl)aminocarbonyl]-phenylamino)-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
15

(ag) 3-(Z)-{1-[4-(Dimethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(benzimidazol-5-yl)-methylen}-2-indolinon

(ah) 3-(Z)-{1-(4-[1-Methyl-piperazin-4-yl-methyl]-phenylamino)-1-(3,4-ethylenedioxy-phenyl)-methylen}-6-dimethylaminocarbonyl-2-indolinon
20

(ai) 3-(Z)-{1-[4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-phenylamino]-1-(benzimidazol-5-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon

25 (aj) 3-(Z)-{1-(4-[N-Methyl-N-(dimethylaminomethylcarbonyl)-amino]-phenylamino)-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-methylen}-2-indolinon

(ak) 3-(Z)-{1-(4-[N-Methyl-N-(dimethylaminomethylcarbonyl)-amino]-phenylamino)-1-(1-methyl-benzimidazol-5-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
30

- 73 -

(al) 3-(Z)-{1-(4-[N-Acetyl-N-(2-dimethylaminoethyl)-amino]-phenylamino)-1-(3,4-(difluormethylenedioxy)phenyl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon

5 (am) 3-(Z)-{1-(4-[N-Methyl-N-(1-methyl-4-piperidiny)-aminocarbonyl]-phenylamino)-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-fluor-2-indolinon

(an) 3-(Z)-{1-(4-[N-Methyl-N-(dimethylaminomethylcarbonyl)-amino]-phenylamino)-1-(3-furyl)-methylen}-2-indolinon

10 (ao) 3-(Z)-{1-(4-[N-(3-Pyridylcarbonyl)-N-(2-dimethylaminoethyl)-amino]-phenylamino)-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon

(ap) 3-(Z)-{1-(4-[2-(Diethylamino)ethyl-sulfonyl]-phenylamino)-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon

15

(aq) 3-(Z)-{1-[4-(Dimethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(1-methyl-benzimidazol-5-yl)-methylen}-2-indolinon

20 (ar) 3-(Z)-{1-(4-[1-Methylimidazol-2-yl]-phenylamino)-1-(chinoxalin-6-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon

(as) 3-(Z)-{1-[4-(Pyrrolid-2-on-1-yl)-phenylamino]-1-(1-methyl-benzimidazol-5-yl)-methylen}-6-fluor-2-indolinon

25 (at) 3-(Z)-{1-[4-(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-phenylamino]-1-(1-methyl-benzimidazol-5-yl)-methylen}-6-fluor-2-indolinon

(au) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-aminosulfonyl)-phenylamino]-1-(1-methyl-benzimidazol-5-yl)-methylen}-6-fluor-2-indolinon

30

- 74 -

(av) 3-(Z)-{1-[4-(Dimethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(1-methyl-benzotriazol-5-yl)-methylen}-2-indolinon

5 (aw) 3-(Z)-{1-(4-[(1-Methyl-piperazin-4-yl)-carbonylmethyl]-phenylamino)-1-(3,4-ethylendioxyphenyl)-methylen}-6-fluor-2-indolinon

(ax) 3-(Z)-{1-(4-[N-(Propansulfonyl)-N-(2-dimethylaminoethyl)-amino]-phenylamino)-1-(4-pyridyl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon

(ay) 3-(Z)-{1-[4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-phenylamino]-1-(2-methyl-benzimidazol-5-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Ergebnisse:

Verbindung	IC ₅₀ [nM]
(a)	11
(b)	4
(c)	2
(d)	3
(e)	16
(f)	2
(g)	9
(h)	3
(i)	0,5
(j)	0,2
(k)	0,7
(l)	10
(m)	0,3
(n)	1
(o)	1

- 75 -

(p)	2
(q)	2
(r)	0,2
(s)	0,6
(t)	0,6
(u)	0,8
(v)	1
(w)	0,5
(x)	1
(y)	14
(z)	0,5
(aa)	0,6
(ab)	1
(ac)	0,2
(ad)	0,4
(ae)	0,5
(af)	0,5
(ag)	31
(ah)	100
(ai)	3
(aj)	13
(ak)	30
(al)	83
(am)	5
(an)	58
(ao)	6
(ap)	120
(aq)	24
(ar)	71
(as)	18

- 76 -

(at)	30
(au)	13
(av)	94
(aw)	4
(ax)	37
(ay)	19

Auf Grund ihrer Hemmwirkung auf die Proliferation von Zellen, insbesondere von Endothelzellen und von Tumorzellen, eignen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Behandlung von Krankheiten, in denen die Proliferation von Zellen, insbesondere die von Endothelzellen, eine Rolle spielt.

So stellt beispielsweise die Proliferation von Endothelzellen und die damit verbundene Neovaskularisierung einen entscheidenden Schritt bei der Tumorprogression dar (Folkman J. et al., Nature 339, 58-61, (1989); Hanahan D. und Folkman J., Cell 86, 353-365, (1996)). Weiterhin ist die Proliferation von Endothelzellen auch bei Hämangiomen, bei der Metastasierung, der rheumatischen Arthritis, der Psoriasis und der okularen Neovaskularisierung von Bedeutung (Folkman J., Nature Med. 1, 27-31, (1995)). Der therapeutische Nutzen von Inhibitoren der Endothelzellproliferation wurde im Tiermodell beispielsweise von O'Reilly et al. und Parangi et al. gezeigt (O'Reilly M.S. et al., Cell 88, 277-285, (1997); Parangi S. et al., Proc Natl Acad Sci USA 93, 2002-2007, (1996)).

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, deren Tautomeren, deren Stereoisomere oder deren physiologisch verträglichen Salze eignen sich somit beispielsweise zur Behandlung von Tumoren (z. B. Plattenepithelkarzinom, Astrozytom, Kaposi's Sarkom, Glioblastom, Lungenkrebs, Blasenkrebs, Hals- und Nackenkarzinom, Melanom, Ovarkarzinom, Prostatakarzinom, Brustkrebs, kleinzelliges Lungenkarzinom, Gliom, Colorektalkarzinom, urogenital Krebs und gastrointestinal

Karzinom sowie hämatologischer Krebserkrankungen, wie multiples Myelom), Psoriasis, Arthritis (z. B. rheumatoide Arthritis), Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen (z.B. diabetische Retinopathie), neovaskuläres Glaukom, Nierenerkrankungen (z.B. Glomerulonephritis), diabetische Nephropathie, maligne
5 Nephrosklerose, thrombotische mikroangiopathische Syndrome, Transplantationsabstossungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen (z. B. Leberzirrhose), mesangialzellproliferative Erkrankungen, Arteriosklerose, Verletzungen des Nervengewebes und zur Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach Ballonkatheterbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem Einsetzen von mecha-
10 nischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen (z.B. Stents), oder anderen Erkrankungen, bei denen Zellproliferation oder Angiogenese eine Rolle spielen.

Auf Grund ihrer biologischen Eigenschaften können die erfindungsgemäßen Verbindungen allein oder in Kombination mit anderen pharmakologisch wirksamen
15 Verbindungen angewendet werden, beispielsweise in der Tumorthherapie in Monotherapie oder in Kombination mit anderen Anti-Tumor Therapeutika, beispielsweise in Kombination mit Topoisomerase-Inhibitoren (z.B. Etoposide), Mitoseinhibitoren (z.B. Vinblastin, Taxol), mit Nukleinsäuren interagierenden Verbindungen (z.B. cis-Platin, Cyclophosphamid, Adriamycin), Hormon-Antagonisten (z.B. Tamoxifen),
20 Inhibitoren metabolischer Prozesse (z.B. 5-FU etc.), Zytokinen (z.B. Interferonen), Rezeptor-Tyrosin-Kinase- und Kinase-Inhibitoren, Antikörpern, oder auch in Kombination mit Strahlentherapie etc. Diese Kombinationen können entweder simultan oder sequentiell verabreicht werden.

25 Bei der pharmazeutischen Anwendung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in der Regel bei warmblütigen Wirbeltieren, insbesondere beim Menschen, in Dosierungen von 0,01-100 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise bei 0,1-20 mg/kg verwendet. Zur Verabreichung werden diese mit einem oder mehreren üblichen inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milch-
30 zucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Äthanol, Wasser/Glycerin,

- 78 -

Wasser/Sorbit, Wasser/Polyäthylenglykol, Propylenglykol, Stearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Injektionslösungen, Ampullen, Suspensionen, Lösungen, Sprays oder Zäpfchen eingearbeitet.

5

- 79 -

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Verwendete Abkürzungen:

5 DMF= *N,N*-Dimethylformamid

DMSO= Dimethylsulfoxid

HOBT = 1-Hydroxy-1H-benzotriazol

10 TBTU = O-Benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-tetrafluoroborat

THF = Tetrahydrofuran

15

Herstellung der Ausgangsverbindungen:

Beispiel I:

20

5-Carboxy-2-methyl-isoindol-1,3-dion

19.2 g Trimellithsäureanhydrid werden in 100 ml *N*-Methylformamid 4 Stunden bei 140 °C und anschließend bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach Zugabe von 300 ml Wasser wird weitere 12 Stunden gerührt; anschließend wird der Nieder-
25 schlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 80 °C getrocknet.

Ausbeute: 15.5 g (75 % der Theorie)

R_F-Wert: 0.59 (RP-8, Methanol / 5%ige Natriumchlorid-Lösung = 7:3)

C₁₀H₇NO₄

Massenspektrum: m/z = 204 [M-H]⁻

30

- 80 -

Beispiel II:

3,4-Ethylendioxybenzoesäure

Eine Suspension von 80.1 g Calciumhypochlorit in 360 ml Wasser und eine
5 Suspension von 6.72 g Natriumhydroxid und 56.4 g Natriumcarbonat in 170 ml
Wasser werden vereinigt und unter Rühren auf 50 °C erwärmt. Der Niederschlag
wird durch Filtration entfernt und die erhaltene Lösung mit 25.0 g 1,4-Benzodioxan-
6-yl-methylketon versetzt. Der Ansatz wird 15 h bei 60 °C gerührt, nach Abkühlung
auf Raumtemperatur mit Ethylacetat extrahiert. Die wäßrige Phase wird durch Zu-
10 satz von konzentrierter Salzsäure unter Eiskühlung auf einen pH-Wert von 3 ein-
gestellt. Das ausgefällte Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei
90 °C getrocknet.

Ausbeute: 18.8 g (74 % der Theorie)

R_F-Wert: 0.65 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Essigsäure = 90:10:1)

15 C9H8O4

Beispiel III:

20 1-Methylbenzimidazol-5-carbonsäure

25.0 g 4-Methylamino-3-nitrobenzoesäure, gelöst in 200 ml DMF werden unter
Zusatz von 2.5 g Palladium auf Aktivkohle (10 %) 5 Stunden lang bei 30 psi
Wasserstoffdruck hydriert. Der Katalysator wird abgesaugt, das Lösungsmittel ab-
destilliert. Der Rückstand wird mit Diethylether verrührt, abgesaugt und getrocknet.
25 Das so erhaltene Rohprodukt (19.7 g) wird 2 Stunden in 250 ml Ameisensäure
unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand
mit Diethylether verrührt, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 21 g (94 % der Theorie)

R_F-Wert: 0.25 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Essigsäure = 90:10:1)

30 C9H8N2O2

Beispiel IV:

2-Dibenzylaminooxazol-4-carbonsäure

21.6 g N-Benzylharnstoff und 28.7 g Brombrenztraubensäureethylester werden in
5 120 ml Ethanol 18 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Der durch Abdestillieren des
Lösungsmittels erhaltene ölige Rückstand wird mit Sodalösung (10 g in 170 ml
Wasser) und 100 ml Diethylether versetzt und 2 Stunden gerührt. Nach Zugabe von
200 ml Ethylacetat werden die Phasen getrennt, die organische Phase zweimal mit
Wasser extrahiert und zur Trockne eingedampft.

10 Das Zwischenprodukt (11.8 g) wird in 80 ml DMSO gelöst und mit 5.95 g Kalium-
tert-butylat versetzt. Nach 90minütigem Rühren bei Raumtemperatur werden lang-
sam 6.43 ml Benzylbromid zugetropft und der Ansatz weitere 3 Stunden gerührt.
Der Ansatz wird auf 400 ml Eiswasser gegossen und zweimal mit Ethylacetat extra-
hiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit Wasser gegenextrahiert und
15 zur Trockne eingedampft.

Zur Esterverseifung wird der Rückstand in 200 ml Ethanol gelöst, mit 100 ml 1-
molarer Natronlauge versetzt und 2 Stunden gerührt. Nach Abdestillieren des
Ethanol wird mit Diethylether extrahiert, die wäßrige Phase mit 100 ml 1 molarer
Salzsäure neutralisiert und mit Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetat-Phase wird
20 mit Wasser gegenextrahiert, mit Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne einge-
engt. Das ölige Rohprodukt wird mit Petrolether/Diethylether verrührt, abgesaugt
und bei 40 °C getrocknet.

Ausbeute: 11.6 g (28 % der Theorie)

R_F-Wert: 0.4 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Essigsäure 90:10:1)

25 C₁₈H₁₆N₂O₃

Massenspektrum: m/z = 309 [M+H]⁺

Beispiel V:

2-(4-Fluor-2-nitrophenyl)-malonsäuredimethylester

- 82 -

Zu einer Lösung von 188 ml Malonsäuredimethylester in 970 ml N-Methylpyrrolidon werden unter Eiskühlung 185 g Kalium-*tert*-butylat gegeben und der Ansatz 2 Stunden nachgerührt. Der entstandene Brei wird im Laufe von 30 Minuten tropfenweise mit 150 ml 2,5-Difluornitrobenzol versetzt und anschließend 6 Stunden bei 85 °C nachgerührt. Die Mischung wird auf 4 Liter Eiswasser und 250 ml konzentrierte Salzsäure gegossen und mit 2 Liter Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der ölige Rückstand wird zweimal mit Wasser ausgerührt und anschließend in 600 ml Ethylacetat aufgenommen. Die Lösung wird mit Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Das kristallisierte Rohprodukt wird aus 600 ml Ethylacetat/Hexan = 2:8 umkristallisiert und getrocknet.

Ausbeute: 222 g (59 % der Theorie)

R_F-Wert: 0.4 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1)

C₁₁H₁₀FNO₆

Massenspektrum: m/z = 270 [M-H]⁻

Beispiel VI:

4-Fluor-2-nitrophenylessigsäure

50.0 g 2-(4-Fluor-2-nitrophenyl)-malonsäuredimethylester werden in 400 ml 6 molarer Salzsäure 20 Stunden bei 100 °C gerührt, anschließend mit 400 ml Wasser versetzt und auf 0 °C abgekühlt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser und 100 ml Petrolether gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 34.5 g (94 % der Theorie)

R_F-Wert: 0.3 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 5:2)

C₈H₆FNO₄

Massenspektrum: m/z = 244 [M+2Na-H]⁺

Beispiel VII:

6-Fluor-2-indolinon

119 g 4-Fluor-2-nitrophenylelessigsäure werden in 600 ml Essigsäure unter Zusatz von 20 g Palladium auf Aktivkohle (10%) unter 50 psi Wasserstoffdruck hydriert.

- 5 Der Katalysator wird abgesaugt, das Lösungsmittel abdestilliert. Das Rohprodukt wird mit 500 ml Petrolether ausgerührt, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 82.5 g (91 % der Theorie)

R_F-Wert: 0.31 (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat = 1:1)

10 C8H6FNO

Massenspektrum: m/z = 210 [M+CH₃COO]⁻

Beispiel VIII:

15

1-Acetyl-6-Fluor-2-indolinon

82.5 g 6-Fluor-2-indolinon werden in 180 ml Essigsäureanhydrid 3 Stunden bei 130 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Niederschlag abgesaugt, mit 100 ml Petrolether gewaschen und getrocknet.

- 20 Ausbeute: 64.8 g (61 % der Theorie)

C10H8FNO2
R_F-Wert: 0.75 (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat = 1:1)

C10H8FNO2

Massenspektrum: m/z = 192 [M-H]⁻

- 25 Analog Beispiel VIII werden folgende Verbindungen hergestellt:

(VIII.1) 1-Acetyl-2-indolinon

aus 2-Indolinon und Essigsäureanhydrid

- 30 (VIII.2) 1-Acetyl-6-chlor-2-indolinon

aus 6-Chlor-2-indolinon und Essigsäureanhydrid

(VIII.3) 1-Acetyl-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
aus 6-Methoxycarbonyl-2-indolinon und Essigsäureanhydrid

5

Beispiel IX

1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(2-furyl)methylen]-2-indolinon

Eine eisgekühlte Lösung von 7.0 g 1-Acetyl-2-indolinon und 10.8 g DMAP in 60 ml DMF wird mit 4.4 ml Furan-2-carbonsäurechlorid versetzt. Der Ansatz wird 1 Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt, dann auf 40 ml konz. Salzsäure und 500 ml Eiswasser gegossen. Der Niederschlag wird abgesaugt, nacheinander mit Ethanol und Diethylether gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 8.67 g (81 % der Theorie)

15 R_f -Wert: 0.6 (Kieselgel, Ethylacetat)

$C_{15}H_{11}NO_4$

Schmelzpunkt: 128-130 °C

Analog Beispiel IX wird folgende Verbindung hergestellt:

20

(IX.1) 1-Acetyl-6-chlor-3-[1-hydroxy-1-(2-pyrrolyl)methylen]-2-indolinon
aus 1-Acetyl-6-chlor-2-indolinon und Pyrrol-2-carbonsäure

25 Beispiel X

1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(2-pyrazinyl)methylen]-2-indolinon

4.38 g 1-Acetyl-2-indolinon, 3.41 g Pyrazin-2-carbonsäure, 8.83 g TBTU, 4.21 g HOBT-hydrat und 21.8 ml Ethyldiisopropylamin werden in 70 ml DMF 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird auf 400 ml Eiswasser und 10 ml konz. Salzsäure gegossen und 1 Stunde gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt,

30

- 85 -

mit Wasser gewaschen, mit Methanol verrührt, erneut abgesaugt, mit Methanol gewaschen und bei 100 °C getrocknet.

Ausbeute: 4.43 g (63 % der Theorie)

R_F-Wert: 0.2 (Kieselgel, Petrolether/Dichlormethan/Methanol = 5:4:1)

5 C₁₅H₁₁N₃O₃

Massenspektrum: m/z = 280 [M-H]⁻

Analog Beispiel X werden folgende Verbindungen hergestellt:

10 (X.1) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)methylen]-2-indolinon
aus 1-Acetyl-2-indolinon und 3,4-Methylenedioxybenzoesäure

(X.2) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-thienyl)methylen]-2-indolinon
aus 1-Acetyl-2-indolinon und Thiophen-3-carbonsäure

15

(X.3) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(5-methylisoxazol-3-yl)methylen]-2-indolinon
aus 1-Acetyl-2-indolinon und 5-Methylisoxazol-3-carbonsäure

20

(X.4) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-methylpyrazol-5-yl)methylen]-2-indolinon
aus 1-Acetyl-2-indolinon und 3-Methylpyrazol-5-carbonsäure

(X.5) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-acetylamino-3-nitrophenyl)methylen]-2-indolinon
aus 1-Acetyl-2-indolinon und 4-Acetylamino-3-nitrobenzoesäure

25

(X.6) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-[2-(dibenzylamino)oxazol-4-yl]methylen]-2-indolinon
aus 1-Acetyl-2-indolinon und 2-(Dibenzylamino)oxazol-4-carbonsäure, wobei der
nach Zugabe von Wasser und Salzsäure erhaltene Niederschlag chromatographisch an Kieselgel (Eluent: Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 5:4:1)
gereinigt, anschließend mit Diethylether verrührt, abgesaugt und getrocknet wird.

30

(X.7) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(2-methyl-isoindol-1,3-dion-5-yl)methylen]-2-indolinon

- 86 -

aus 1-Acetyl-2-indolinon und 2-Methyl-isoindol-1,3-dion-5-carbonsäure

(X.8) 1-Acetyl-6-chlor-3-[1-hydroxy-1-(4-acetylamino-3-nitrophenyl)methylen]-2-indolinon

5 aus 1-Acetyl-6-chlor-2-indolinon und 4-Acetylamino-3-nitrobenzoesäure

(X.9) 1-Acetyl-6-chlor-3-[1-hydroxy-1-(4-pyridazinyl)methylen]-2-indolinon
aus 1-Acetyl-6-chlor-2-indolinon und Pyridazin-4-carbonsäure

10 (X.10) 1-Acetyl-6-chlor-3-[1-hydroxy-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)methylen]-2-indolinon

aus 1-Acetyl-6-chlor-2-indolinon und 3,4-Methylenedioxybenzoesäure

(X.11) 1-Acetyl-6-chlor-3-[1-hydroxy-1-(3,4-ethylendioxyphenyl)methylen]-2-indolinon

15 aus 1-Acetyl-6-chlor-2-indolinon und 3,4-Ethylendioxybenzoesäure

(X.12) 1-Acetyl-6-chlor-3-[1-hydroxy-1-[3,4-(difluormethylen)dioxyphenyl)methylen]-2-indolinon

20 aus 1-Acetyl-6-chlor-2-indolinon und 3,4-(Difluormethylen)dioxybenzoesäure

(X.13) 1-Acetyl-6-fluor-3-[1-hydroxy-1-(3,4-ethylendioxyphenyl)methylen]-2-indolinon

aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon und 3,4-Ethylendioxybenzoesäure

25

(X.14) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-furyl)methylen]-2-indolinon

aus 1-Acetyl-2-indolinon und Furan-3-carbonsäure, wobei vor Zugabe des Eiswassers das Lösungsmittel abdestilliert wird.

30 (X.15) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-methylamino-3-nitrophenyl)methylen]-2-indolinon
aus 1-Acetyl-2-indolinon und 4-Methylamino-3-nitrobenzoesäure

- 87 -

(X.16) 1-Acetyl-6-fluor-3-[1-hydroxy-1-(4-methylamino-3-nitrophenyl)methylen]-2-indolinon

aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon und 4-Methylamino-3-nitrobenzoesäure

5

(X.17) 1-Acetyl-6-chlor-3-[1-hydroxy-1-(chinazolin-6-yl)methylen]-2-indolinon
aus 1-Acetyl-6-chlor-2-indolinon und Chinazolin-6-carbonsäure (welche durch
alkalische Verseifung des Methylesters hergestellt wird).

10

(X.18) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(1-methyl-benzotriazol-5-yl)methylen]-2-indolinon
aus 1-Acetyl-2-indolinon und 1-Methylbenzotriazol-5-carbonsäure (welche analog
der Darstellung von 1-Methylbenzotriazol, beschrieben in: A. Reissert, Chem. Ber.
47 (1914) 676, hergestellt wird).

15

Beispiel XI

1-Acetyl-6-chlor-3-[1-hydroxy-1-(4-pyridyl)methylen]-2-indolinon

20

6.3 g 1-Acetyl-6-chlor-2-indolinon, 4.06 g Pyridin-4-carbonsäure, 10.6 g TBTU und
21 ml Triethylamin werden in 60 ml DMF 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

25

Der Ansatz wird mit Wasser versetzt, anschließend durch Zugabe von 10 %iger
Essigsäure auf pH 5 eingestellt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser ge-
waschen und in Ethylacetat aufgenommen. Die erhaltene Lösung wird mit Natrium-
sulfat getrocknet und fast zur Trockne eingeeengt. Der erhaltene Niederschlag wird
abgesaugt und bei 100 °C getrocknet.

Ausbeute: 6.5 g (69 % der Theorie)

R_F-Wert: 0.6 (RP8, Methanol/5%ige NaCl = 4:1)

C₁₆H₁₁ClN₂O₃

Massenspektrum: m/z = 313 [M-H]⁺

30

Schmelzpunkt: 215-217 °C

Analog Beispiel XI werden folgende Verbindungen hergestellt:

(XI.1) 1-Acetyl-6-chlor-3-[1-hydroxy-1-(3-pyridyl)methylen]-2-indolinon
aus 1-Acetyl-6-chlor-2-indolinon und Pyridin-3-carbonsäure

5

(XI.2) 1-Acetyl-6-methoxycarbonyl-3-[1-hydroxy-1-(3,4-ethylendioxyphenyl)-
methylen]-2-indolinon
aus 1-Acetyl-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 3,4-Ethylendioxybenzoesäure

10

(XI.3) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-imidazolyl)methylen]-2-indolinon
aus 1-Acetyl-2-indolinon und Imidazol-4-carbonsäure, wobei vor der Wasserzugabe
das Lösungsmittel abdestilliert wird.

15

(XI.4) 1-Acetyl-6-methoxycarbonyl-3-[1-hydroxy-1-(3,4-methylendioxyphenyl)-
methylen]-2-indolinon
aus 1-Acetyl-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 3,4-Methylendioxybenzoesäure

Beispiel XII

20

1-Acetyl-6-chlor-3-[1-hydroxy-1-(1-methyl-5-benzimidazolyl)methylen]-2-indolinon
3.5 g 1-Acetyl-6-chlor-2-indolinon, 3.4 g 1-Methylbenzimidazol-5-carbonsäure, 6.1 g
TBTU, 2.9 g HOBt-hydrat und 8.7 ml Ethyldiisopropylamin werden in 100 ml DMF
15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird mit Wasser versetzt und
25 mit Ethylacetat extrahiert, wobei das Rohprodukt teilweise ausfällt. Der durch Ab-
destillieren des Lösungsmittels erhaltene Rückstand wird in Dichlormethan und
wenig Methanol aufgenommen und mit Wasser extrahiert. Die organische Phase
wird eingeeengt, der Rückstand nacheinander mit Ethylacetat und Diethylether ver-
rührt, abgesaugt und getrocknet.

30

Ausbeute: 2.2 g (35 % der Theorie)

R_F-Wert: 0.17 (Kieselgel, Ethylacetat/Methanol/Ammoniaklösung = 80:20:1)

- 89 -



Massenspektrum: $m/z = 368/390$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Analog Beispiel XII wird folgende Verbindung hergestellt:

5

(XII.1) 1-Acetyl-6-chlor-3-[1-hydroxy-1-(1-benzyl-5-imidazolyl)methylen]-2-indolinon aus 1-Acetyl-6-chlor-2-indolinon und 1-Benzylimidazol-5-carbonsäure, wobei das flüssig anfallende Produkt durch Einengen der Ethylacetatphase erhalten wird.

10

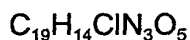
Beispiel XIII

1-Acetyl-3-[1-chlor-1-(4-acetylamino-3-nitrophenyl)methylen]-2-indolinon

15 Eine Suspension von 11.4 g 1-Acetyl-3-(1-hydroxy-1-(4-acetylamino-3-nitrophenyl)-methylen)-2-indolinon und 9.37 g Phosphorpentachlorid in 200 ml Dioxan wird 4 Stunden bei 100 °C gerührt. Nach Zugabe von weiteren 2.0 g Phosphorpentachlorid wird weitere 3 Stunden bei 100 °C gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand mit 100 ml Ethylacetat verrührt, abgesaugt mit Ethylacetat gewaschen und bei 60 °C getrocknet.

20 Ausbeute: 6.40 g (53 % der Theorie)

R_F-Wert: 0.7 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat = 9:1)



Massenspektrum: $m/z = 398/400$ $[\text{M}-\text{H}]^-$

25 Analog Beispiel XIII werden folgende Verbindungen hergestellt:

(XIII.1) 1-Acetyl-6-chlor-3-[1-chlor-1-(4-acetylamino-3-nitrophenyl)methylen]-2-indolinon

30 aus 1-Acetyl-6-chlor-3-[1-hydroxy-1-(4-acetylamino-3-nitrophenyl)methylen]-2-indolinon

- 90 -

(XIII.2) 1-Acetyl-6-chlor-3-[1-chlor-1-(3-pyridyl)methylen]-2-indolinon
aus 1-Acetyl-6-chlor-3-[1-hydroxy-1-(3-pyridyl)methylen]-2-indolinon

(XIII.3) 1-Acetyl-6-chlor-3-[1-chlor-1-(4-pyridyl)methylen]-2-indolinon
5 aus 1-Acetyl-6-chlor-3-[1-hydroxy-1-(4-pyridyl)methylen]-2-indolinon

(XIII.4) 6-Chlor-3-[1-chlor-1-(1-methyl-5-benzimidazolyl)methylen]-2-indolinon
aus 1-Acetyl-6-chlor-3-[1-hydroxy-1-(1-methyl-5-benzimidazolyl)methylen]-2-
indolinon

10
(XIII.5) 1-Acetyl-6-chlor-3-[1-chlor-1-(1-benzyl-5-imidazolyl)methylen]-2-indolinon
aus 1-Acetyl-6-chlor-3-[1-hydroxy-1-(1-benzyl-5-imidazolyl)methylen]-2-indolinon

15 Beispiel XIV

1-Acetyl-6-chlor-3-[1-chlor-1-(2-pyrrolyl)methylen]-2-indolinon

Eine Suspension von 4.5 g 1-Acetyl-6-chlor-3-[1-hydroxy-1-(2-pyrrolyl)methylen]-2-
indolinon und 3.4 g Phosphorpentachlorid in 50 ml Dioxan und 50 ml Toluol wird 3
20 Stunden bei 90 °C gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel abdestilliert und
der Rückstand chromatographisch an Kieselgel (Fließmittel: Toluol) gereinigt.

Ausbeute: 2.2 g (46 % der Theorie)

R_F-Wert: 0.8 (Kieselgel, Toluol)

C₁₅H₁₀Cl₂N₂O₂

25

Analog Beispiel XIV wird folgende Verbindung hergestellt:

(XIV.1) 1-Acetyl-6-chlor-3-[1-chlor-1-(4-pyridazinyl)methylen]-2-indolinon
aus 1-Acetyl-6-chlor-3-(1-hydroxy-1-(4-pyridazinyl)methylen)-2-indolinon, wobei als
30 Fließmittelsystem Dichlormethan/Methanol = 9:1 verwendet wird.

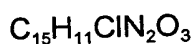
Beispiel XV

1-Acetyl-3-[1-chlor-1-(5-methyl-3-isoxazolyl)methylen]-2-indolinon

- 5 3.00 g 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(5-methyl-3-isoxazolyl)methylen]-2-indolinon, 5.09 ml Tetrachlorkohlenstoff und 5.54 g Triphenylphosphin werden in 100 ml THF 8 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Der nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene Rückstand wird chromatographisch an Kieselgel gereinigt (Fließmittel: Petrol-ether/Ethylacetat = 9:1).

10 Ausbeute: 2.53 g (79 % der Theorie)

R_f -Wert: 0.7 (Kieselgel, Petrolether/Dichlormethan/Methanol = 5:4:1)



Massenspektrum: $m/z = 302/304 [M]^+$

- 15 Analog Beispiel XV wird folgende Verbindung hergestellt:

(XV.1) 1-Acetyl-3-[1-chlor-1-(3-methyl-5-pyrazolyl)methylen]-2-indolinon
aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-methyl-5-pyrazolyl)methylen]-2-indolinon

20

Beispiel XVI

1-Acetyl-6-chlor-3-[1-methoxy-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)methylen]-2-indolinon

- 25 Eine Lösung von 20.9 g 1-Acetyl-6-chlor-3-[1-hydroxy-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)methylen]-2-indolinon und 40 ml Ethyldiisopropylamin in 200 ml Dichlormethan wird portionsweise mit 17.3 g Trimethyloxoniumtetrafluoroborat versetzt, über Nacht gerührt und anschließend zweimal mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird mit Methanol verrührt, abgesaugt, mit Methanol gewaschen und bei 80 °C
- 30 getrocknet.

Ausbeute: 9.40 g (43 % der Theorie)

- 92 -

R_F-Wert: 0.7 (Kieselgel, Petrolether/Dichlormethan/Methanol = 5:4:1)

C₁₉H₁₄ClNO₅

Massenspektrum: m/z = 371/373 [M]⁺

5 Analog Beispiel XVI werden folgende Verbindungen hergestellt:

(XVI.1) 1-Acetyl-6-chlor-3-[1-methoxy-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)methylen]-2-indolinon

aus 1-Acetyl-6-chlor-3-[1-hydroxy-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)methylen]-2-indolinon

10 (XVI.2) 1-Acetyl-6-chlor-3-{1-methoxy-1-[3,4-(difluormethylenedioxy)phenyl]-methylen}-2-indolinon

aus 1-Acetyl-6-chlor-3-{1-hydroxy-1-[3,4-(difluormethylenedioxy)phenyl]methylen}-2-indolinon

15 (XVI.3) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(2-methyl-isoindol-1,3-dion-5-yl)methylen]-2-indolinon

aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(2-methyl-isoindol-1,3-dion-5-yl)methylen]-2-indolinon

20 (XVI.4) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(3-furyl)methylen]-2-indolinon

aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-furyl)methylen]-2-indolinon

(XVI.5) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(2-dibenzylamino-4-oxazolyl)methylen]-2-indolinon

aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(2-dibenzylamino-4-oxazolyl)methylen]-2-indolinon

25 (XVI.6) 1-Acetyl-6-methoxycarbonyl-3-[1-methoxy-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen]-2-indolinon

aus 1-Acetyl-6-methoxycarbonyl-3-[1-hydroxy-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)methylen]-2-indolinon

30

- 93 -

(XVI.7) 1-Acetyl-6-fluor-3-[1-methoxy-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)methylen]-2-indolinon

aus 1-Acetyl-6-fluor-3-[1-hydroxy-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)methylen]-2-indolinon

5 (XVI.8) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(4-methylamino-3-nitrophenyl)methylen]-2-indolinon

aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-methylamino-3-nitrophenyl)methylen]-2-indolinon

(XVI.9) 1-Acetyl-6-fluor-3-[1-methoxy-1-(4-methylamino-3-nitrophenyl)methylen]-2-indolinon

aus 1-Acetyl-6-fluor-3-[1-hydroxy-1-(4-methylamino-3-nitrophenyl)methylen]-2-indolinon

(XVI.10) 1-Acetyl-6-chlor-3-[1-methoxy-1-(chinazolin-6-yl)methylen]-2-indolinon

15 aus 1-Acetyl-6-chlor-3-[1-hydroxy-1-(chinazolin-6-yl)methylen]-2-indolinon

(XVI.11) 1-Acetyl-6-methoxycarbonyl-3-[1-methoxy-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)methylen]-2-indolinon

aus 1-Acetyl-6-methoxycarbonyl-3-[1-hydroxy-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)methylen]-2-indolinon

(XVI.12) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(1-methylbenzotriazol-5-yl)methylen]-2-indolinon

aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(1-methylbenzotriazol-5-yl)methylen]-2-indolinon

25

Beispiel XVII

6-Chlor-3-{1-[4-(4-methyl-1-piperazinyl-carbonyl)phenylamino]-1-(4-amino-3-nitrophenyl)methylen}-2-indolinon

30 2.61 g 1-Acetyl-6-chlor-3-[1-chlor-1-(4-acetylamino-3-nitrophenyl)methylen]-2-indolinon, 1.75 g 4-(4-Methyl-1-piperazinyl-carbonyl)anilin und 4.7 ml Ethyldiiso-

- 94 -

propylamin werden in 100 ml Dioxan 24 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Der Ansatz wird heiß filtriert, das Filtrat zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird in Dichlormethan gelöst, dreimal mit Wasser extrahiert, mit Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingengt. Das halbfeste Zwischenprodukt wird in 10 ml DMF und 10 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 4 ml 6molarer Natronlauge 2 Stunden gerührt. Nach Zugabe von 300 ml Wasser wird der Niederschlag abgesaugt, getrocknet, mit 15 ml Ethylacetat/Methanol/Ammoniaklösung = 85:15:1.5 verrührt, erneut abgesaugt und bei 100 °C getrocknet.

Ausbeute: 1.47 g (46 % der Theorie)

R_F-Wert: 0.3 (Kieselgel, Ethylacetat/Methanol/Ammoniaklösung = 80:20:2)

Schmelzpunkt: 190-195 °C

C₂₇H₂₅ClN₆O₄

Massenspektrum: m/z = 533/535 [M+H]⁺

15 Analog Beispiel XVII werden folgende Verbindungen hergestellt:

(XVII.1) 6-Chlor-3-{1-[4-(pyrrolidin-1-ylmethyl)phenylamino]-1-(4-amino-3-nitrophenyl)methylen}-2-indolinon

aus 1-Acetyl-6-chlor-3-[1-chlor-1-(4-acetylamino-3-nitrophenyl)methylen]-2-indolinon

20 und 4-(Pyrrolidin-1-ylmethyl)-anilin

(XVII.2) 6-Chlor-3-{1-(4-[N-(Dimethylaminomethylcarbonyl)-N-methylamino]phenylamino)-1-(4-amino-3-nitrophenyl)methylen}-2-indolinon

aus 1-Acetyl-6-chlor-3-[1-chlor-1-(4-acetylamino-3-nitrophenyl)methylen]-2-indolinon

25 und N-(Dimethylaminomethylcarbonyl)-N-methyl-p-phenylendiamin

(XVII.3) 6-Chlor-3-{1-(4-[N-acetyl-N-(2-dimethylamino-ethyl)amino]phenylamino)-1-(4-amino-3-nitrophenyl)methylen}-2-indolinon

aus 1-Acetyl-6-chlor-3-[1-chlor-1-(4-acetylamino-3-nitrophenyl)methylen]-2-indolinon

30 und N-Acetyl-N-(2-dimethylamino-ethyl)-p-phenylendiamin

- 95 -

(XVII.4) 6-Chlor-3-{1-(4-[*N*-acetyl-*N*-(3-dimethylamino-propyl)amino]phenylamino)-1-(4-amino-3-nitrophenyl)methylen}-2-indolinon

aus 1-Acetyl-6-chlor-3-[1-chlor-1-(4-acetylamino-3-nitrophenyl)methylen]-2-indolinon und *N*-Acetyl-*N*-(3-dimethylamino-propyl)-*p*-phenylendiamin

5

(XVII.5) 6-Chlor-3-{1-(4-[*N*-methansulfonyl-*N*-(2-dimethylamino-ethyl)amino]phenylamino)-1-(4-amino-3-nitrophenyl)methylen}-2-indolinon

aus 1-Acetyl-6-chlor-3-[1-chlor-1-(4-acetylamino-3-nitrophenyl)methylen]-2-indolinon und *N*-Methansulfonyl-*N*-(2-dimethylamino-ethyl)-*p*-phenylendiamin

(XVII.6) 3-{1-[4-(Dimethylaminomethyl)phenylamino]-1-(4-amino-3-nitrophenyl)-methylen}-2-indolinon

aus 1-Acetyl-3-[1-chlor-1-(4-acetylamino-3-nitrophenyl)methylen]-2-indolinon und 4-(Dimethylaminomethyl)-anilin

15

Beispiel XVIII

6-Chlor-3-{1-[4-(4-methyl-1-piperazinyl-carbonyl)phenylamino]-1-(3,4-diaminophenyl)methylen}-2-indolinon

20

0.746 g 6-Chlor-3-{1-[4-(4-methyl-1-piperazinyl-carbonyl)phenylamino]-1-(4-amino-3-nitrophenyl)methylen}-2-indolinon werden in 30 ml Essigsäure unter Zusatz von 0.60 g Raney-Nickel unter 50 psi Wasserstoffdruck 4 Stunden hydriert. Nach Zugabe von weiteren 0.30 g Raney-Nickel wird unter gleichen Bedingungen weitere 4 Stunden hydriert, anschließend vom Katalysator abgesaugt. Der aus dem Filtrat durch Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene Rückstand wird in Wasser gelöst, die Lösung mit Sodalösung alkalisch gestellt. Das ausgefallene Rohprodukt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet, in 70 ml Dichlormethan/Methanol/Ammoniaklösung = 70:30:3 gelöst und durch eine Kieselgelschicht filtriert. Das Filtrat wird eingedampft, der Rückstand mit 5 ml Essigester verrührt, abgesaugt und bei 80 °C getrocknet.

30

- 96 -

Ausbeute: 0.60 g (85 % der Theorie)

R_F-Wert: 0.4 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniaklösung = 85:15:1.5)

C₂₇H₂₇ClN₆O₂

Massenspektrum: m/z = 503/505 [M+H]⁺

5

Analog Beispiel XVIII werden folgende Verbindungen hergestellt:

(XVIII.1) 6-Chlor-3-{1-[4-(pyrrolidin-1-ylmethyl)phenylamino]-1-(3,4-diaminophenyl)-methylen}-2-indolinon

aus 6-Chlor-3-{1-[4-(pyrrolidin-1-ylmethyl)phenylamino]-1-(4-amino-3-nitrophenyl)-methylen}-2-indolinon

(XVIII.2) 6-Chlor-3-{1-(4-[N-(Dimethylaminomethylcarbonyl)-N-methyl-amino]phenyl-amino)-1-(3,4-diaminophenyl)methylen}-2-indolinon

15 aus 6-Chlor-3-{1-(4-[N-(Dimethylaminomethylcarbonyl)-N-methyl-amino]phenyl-amino)-1-(4-amino-3-nitrophenyl)methylen}-2-indolinon

(XVIII.3) 6-Chlor-3-{1-(4-[N-acetyl-N-(2-dimethylamino-ethyl)amino]phenylamino)-1-(3,4-diaminophenyl)methylen}-2-indolinon

20 aus 6-Chlor-3-{1-(4-[N-acetyl-N-(2-dimethylamino-ethyl)amino]phenylamino)-1-(4-amino-3-nitrophenyl)methylen}-2-indolinon

(XVIII.4) 6-Chlor-3-{1-(4-[N-acetyl-N-(3-dimethylamino-propyl)amino]phenylamino)-1-(3,4-diaminophenyl)methylen}-2-indolinon

25 aus 6-Chlor-3-{1-(4-[N-acetyl-N-(3-dimethylamino-propyl)amino]phenylamino)-1-(4-amino-3-nitrophenyl)methylen}-2-indolinon

Beispiel XIX

30

1-Acetyl-6-fluor-3-[1-methoxy-1-(1-methylbenzimidazol-5-yl)methylen]-2-indolinon

- 97 -

0.40 g 1-Acetyl-6-fluor-3-[1-methoxy-1-(4-methylamino-3-nitrophenyl)methylen]-2-indolinon werden in 5.0 ml Ameisensäure unter Zusatz von 0.20 g Raney-Nickel 3 Stunden unter 50 psi Wasserstoffatmosphäre hydriert. Der Katalysator wird abgesaugt und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wird mit Diethylether verrührt, nach
5 Kristallisation abgesaugt, und getrocknet.

Ausbeute: 0.30 g (79 % der Theorie)

R_F-Wert: 0.8 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 90:10:1)

C₂₀H₁₆FN₃O₃

Massenspektrum: m/z = 366 [M⁺H]⁺

Analog Beispiel XIX wird folgende Verbindung hergestellt:

(XIX.1) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(1-methylbenzimidazol-5-yl)methylen]-2-indolinon
aus 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(4-methylamino-3-nitrophenyl)methylen]-2-indolinon
15

Beispiel XX:

4-(1-Methyl-4-piperazinyl-carbonyl)-1-nitrobenzol

20 Zu einer Lösung von 12.0 ml N-Methylpiperazin und 30 ml Triethylamin in 600 ml
Dichlormethan wird bei Raumtemperatur eine Lösung von 20.0 g 4-Nitrobenzoyl-
chlorid in 100 ml Dichlormethan getropft. Die Reaktionslösung wird eine Stunde
nachgerührt, anschließend dreimal mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat ge-
trocknet und zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird mit *tert*-Butylmethylether
25 ausgerührt und bei 40 °C getrocknet.

Ausbeute: 16.7 g (62 % der Theorie)

R_F-Wert: 0.35 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 9:1)

C₁₂H₁₅N₃O₃

Massenspektrum: m/z = 250 [M+H]⁺

30 Analog Beispiel XX werden folgende Verbindungen hergestellt:

(XX.1) 4-[N-Methyl-N-(1-methyl-4-piperidiny)-aminocarbonyl]-1-nitrobenzol
aus 4-Nitrobenzoylchlorid und 1-Methyl-4-methylamino-piperidin

5 (XX.2) 4-[N-Methyl-N-(2-dimethylamino-ethyl)-aminocarbonyl]-1-nitrobenzol
aus 4-Nitrobenzoylchlorid und N,N,N'-Trimethyl-1,2-diaminoethan, wobei auf das
Ausrühren mit *tert*-Butylmethylether verzichtet wird.

(XX.3) 4-[N-Methyl-N-(3-dimethylamino-propyl)-aminocarbonyl]-1-nitrobenzol
aus 4-Nitrobenzoylchlorid und N,N,N'-Trimethyl-1,3-diaminopropan, wobei auf das
Ausrühren mit *tert*-Butylmethylether verzichtet wird.

(XX.4) 4-(1-Methyl-4-piperaziny-carbonyl-methyl)-1-nitrobenzol
aus 4-Nitrophenylacetylchlorid und 1-Methylpiperazin

15

(XX.5) 4-(Dimethylamino-carbonyl)-1-nitrobenzol
aus 4-Nitrobenzoylchlorid und Dimethylamin hydrochlorid

(XX.6) 4-[N-Methyl-N-(2-dimethylamino-ethyl)-aminosulfonyl]-1-nitrobenzol
aus 4-Nitrobenzolsulfonylchlorid und N,N,N'-Trimethyl-1,2-diaminoethan, wobei auf
das Ausrühren mit *tert*-Butylmethylether verzichtet wird.

20

(XX.7) 4-[N-Methyl-N-(3-dimethylamino-propyl)-aminosulfonyl]-1-nitrobenzol
aus 4-Nitrobenzolsulfonylchlorid und N,N,N'-Trimethyl-1,3-diaminopropan, wobei
auf das Ausrühren mit *tert*-Butylmethylether verzichtet wird.

25

(XX.8) 4-[N-Ethyl-N-(2-dimethylamino-ethyl)-aminocarbonyl]-1-nitrobenzol
aus 4-Nitrobenzoylchlorid und N-Ethyl,N',N'-Dimethyl-1,2-diaminoethan, wobei auf
das Ausrühren mit *tert*-Butylmethylether verzichtet wird.

30

(XX.9) 3-[N-Methyl-N-(2-dimethylamino-ethyl)-aminocarbonyl]-1-nitrobenzol

- 99 -

aus 3-Nitrobenzoylchlorid und N,N,N'-Trimethyl-1,2-diaminoethan

(XX.10) 4-(1-*t*-Butoxycarbonyl-4-piperazinyl-carbonyl)-nitrobenzol

aus 3-Nitrobenzoylchlorid und 1-*t*-Butoxycarbonyl-piperazin

5

(XX.11) 4-(1-*t*-Butoxycarbonyl-perhydro-1,4-diazepin-4-yl-carbonyl)-nitrobenzol

aus 3-Nitrobenzoylchlorid und 1-*t*-Butoxycarbonyl-perhydro-1,4-diazepin

(XX.12) 4-[*N*-Methyl-*N*-(2-{*N'*-methyl-*N'*-*t*-butoxycarbonyl-amino}-ethyl)-

aminocarbonyl]-1-nitrobenzol

aus 4-Nitrobenzoylchlorid und N,N'-Dimethyl-*N*-*t*-butoxycarbonyl-1,2-diaminoethan

Beispiel XXI:

15

4-(1-Methyl-4-piperazinyl-carbonyl)anilin

10.9 g 4-(1-Methyl-4-piperazinyl-carbonyl)-1-nitrobenzol werden in 90 ml Ethanol unter Zusatz von 1.1 g Raney-Nickel 35 Minuten bei Raumtemperatur unter 50 psi Wasserstoffatmosphäre hydriert. Vom Katalysator wird abgesaugt, das Filtrat eingengt, der Rückstand mit Diethylether verrührt und getrocknet.

20

Ausbeute: 8.43 g (88 % der Theorie)

R_F-Wert: 0.30 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 9:1)

C₁₂H₁₇N₃O

Massenspektrum: m/z = 220 [M+H]⁺

25

Analog Beispiel XXI werden folgende Verbindungen hergestellt:

(XXI.1) 4-[*N*-Methyl-*N*-(1-methyl-4-piperidiny)-aminocarbonyl]-anilin

aus 4-[*N*-Methyl-*N*-(1-methyl-4-piperidiny)-aminocarbonyl]-1-nitrobenzol

30

(XXI.2) 4-[*N*-Methyl-*N*-(2-dimethylamino-ethyl)-aminocarbonyl]-1-anilin

- 100 -

aus 4-[*N*-Methyl-*N*-(2-dimethylamino-ethyl)-aminocarbonyl]-1-nitrobenzol, wobei auf das Verrühren mit Diethylether verzichtet wird.

(XXI.3) 4-[*N*-Methyl-*N*-(3-dimethylamino-propyl)-aminocarbonyl]-1-anilin

- 5 aus 4-[*N*-Methyl-*N*-(3-dimethylamino-propyl)-aminocarbonyl]-1-nitrobenzol, wobei auf das Verrühren mit Diethylether verzichtet wird.

(XXI.4) 4-(1-Methyl-4-piperazinyl-carbonyl-methyl)anilin

aus 4-(1-Methyl-4-piperazinyl-carbonyl-methyl)-1-nitrobenzol

(XXI.5) *N*-Methoxyacetyl-*N*-methyl-4-amino-anilin

aus *N*-Methoxyacetyl-*N*-methyl-4-amino-nitrobenzol

(XXI.6) *N*-Acetyl-*N*-methyl-4-amino-anilin

- 15 aus *N*-Acetyl-*N*-methyl-4-amino-nitrobenzol

(XXI.7) 4-(Dimethylamino-carbonyl)-anilin

aus 4-(Dimethylamino-carbonyl)-1-nitrobenzol

- 20 (XXI.8) 1-(4-Aminophenyl)-3,5-dimethylpyrazol

aus 1-(4-Nitrophenyl)-3,5-dimethylpyrazol, welches dargestellt wird wie beschrieben in: K. v. Auwers, A. Kreuder, Chem. Ber. 58 (1925) 1981

(XXI.9) 4-[*N*-Methyl-*N*-(2-dimethylamino-ethyl)-aminosulfonyl]-1-anilin

- 25 aus 4-[*N*-Methyl-*N*-(2-dimethylamino-ethyl)-aminosulfonyl]-1-nitrobenzol, wobei auf das Verrühren mit Diethylether verzichtet wird.

(XXI.10) *N*-4-Aminobenzoyl-*N*-methyl-aminoacetonitril

aus *N*-4-Nitrobenzoyl-*N*-methyl-aminoacetonitril (hergestellt wie beschrieben in: D.

- 30 Clerin et al., Tetrahedron 32 (1976) 1055-1059), wobei als Katalysator Pd/C (5%) und als Lösungsmittel Ethylacetat verwendet wird.

(XXI.11) 4-[*N*-Methyl-*N*-(3-dimethylamino-propyl)-aminosulfonyl]-1-anilin
aus 4-[*N*-Methyl-*N*-(3-dimethylamino-propyl)-aminosulfonyl]-1-nitrobenzol, wobei auf
das Verrühren mit Diethylether verzichtet wird.

5

(XXI.12) 4-[*N*-Ethyl-*N*-(2-dimethylamino-ethyl)-aminocarbonyl]-anilin
aus 4-[*N*-Ethyl-*N*-(2-dimethylamino-ethyl)-aminocarbonyl]-1-nitrobenzol, wobei auf
das Verrühren mit Diethylether verzichtet wird.

10

(XXI.13) 3-[*N*-Methyl-*N*-(2-dimethylamino-ethyl)-aminocarbonyl]-anilin
aus 3-[*N*-Methyl-*N*-(2-dimethylamino-ethyl)-aminocarbonyl]-1-nitrobenzol

(XXI.14) 4-(1-*t*-Butoxycarbonyl-4-piperazinyl-carbonyl)-anilin
aus 4-(1-*t*-Butoxycarbonyl-4-piperazinyl-carbonyl)-nitrobenzol

15

(XXI.15) 4-(1-*t*-Butoxycarbonyl-perhydro-1,4-diazepin-4-yl-carbonyl)-anilin
aus 4-(1-*t*-Butoxycarbonyl-perhydro-1,4-diazepin-4-yl-carbonyl)-nitrobenzol

20

(XXI.16) 4-[*N*-Methyl-*N*-(2-{*N'*-methyl-*N'*-*t*-butoxycarbonyl-amino}-ethyl)-
aminocarbonyl]-anilin
aus 4-[*N*-Methyl-*N*-(2-{*N'*-methyl-*N'*-*t*-butoxycarbonyl-amino}-ethyl)-aminocarbonyl]-
1-nitrobenzol

25 Die Synthesen folgender Verbindungen sind literaturbekannt:

(XXII) *N*-Acetyl-*N*-methyl-*p*-phenylendiamin
wird dargestellt wie beschrieben in: G.T. Morgan, W.R. Grist, J. Chem. Soc. 113
(1918) 688-694

30

(XXIII) 4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-anilin

- 102 -

wird dargestellt wie beschrieben in: D.H. Hunter et al., Can. J. Chem. 62 (1984)
2015-2019

(XXIV) 4-(2-Diethylamino-ethylsulfonyl)-anilin

5 wird dargestellt wie beschrieben in: J. Walker, J. Chem. Soc. (1945) 630-633

Analog Beispiel XXIV wird folgende Verbindung hergestellt:

(XXIV.1) 4-Methylsulfonyl-anilin

10 aus 4-Acetamidophenylsulfinsäure und Dimethylsulfat

Die Synthesen folgender Verbindungen sind in der WO 01/27081 beschrieben:

15 (XXV) 4-(Pyrrolidin-1-ylmethyl)anilin

(XXV.1) N-(Dimethylaminomethylcarbonyl)-N-methyl-*p*-phenylendiamin

(XXV.2) N-Methyl-N-[(1-methylpiperazin-4-yl)methylcarbonyl]-*p*-phenylendiamin

20

● (XXV.3) N-Acetyl-N-(2-dimethylamino-ethyl)-*p*-phenylendiamin

(XXV.4) N-Acetyl-N-(3-dimethylamino-propyl)-*p*-phenylendiamin

25 (XXV.5) N-Propionyl-N-(3-dimethylamino-propyl)-*p*-phenylendiamin

wird analog Verbindung XXV.4 hergestellt.

(XXV.6) N-Methansulfonyl-N-(2-dimethylamino-ethyl)-*p*-phenylendiamin

30 (XXV.7) N-Propansulfonyl-N-(2-dimethylamino-ethyl)-*p*-phenylendiamin

- 103 -

(XXV.8) 4-(Dimethylaminomethyl)-anilin

(XXV.9) *N*-(2-Dimethylamino-ethyl)-*N*-(pyridin-3-carbonyl)-*p*-phenylendiamin

5 (XXV.10) 4-(*N*-Ethyl-*N*-methyl-aminomethyl)-anilin

(XXV.11) 4-[(4-Methylpiperazin-1-yl)-methyl]-anilin

(XXV.12) 4-(*N*-Ethyl-*N*-*tert*-butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin

10

(XXV.13) 4-(*N*-Methyl-*N*-*tert*-butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin

(XXV.14) 4-[[1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-piperazin-4-yl]-methyl]-anilin

15 (XXV.15) 4-(1-Methylimidazol-2-yl)-anilin

(XXV.16) 4-(Diethylaminomethyl)-anilin

(XXV.17) 4-(1,2,4-Triazol-1-yl-methyl)-anilin

20

(XXV.18) 4-(1,2,3-Triazol-1-yl-methyl)-anilin

(XXV.19) 4-(1,2,3-Triazol-2-yl-methyl)-anilin

25 (XXV.20) *N*-Methansulfonyl-*N*-methyl-*p*-phenylendiamin

(XXV.21) *N*-Methansulfonyl-*N*-(2-trifluoracetyl-amino-ethyl)-*p*-phenylendiamin

(XXV.22) 4-(4-Hydroxypiperidin-1-yl-methyl)-anilin

30

(XXV.23) *N*-[(2-Dimethylamino-ethyl)-carbonyl]-*N*-methyl-*p*-phenylendiamin

(XXV.24) 4-[N-(2-Hydroxyethyl)-N-methyl-amino-methyl]-anilin

(XXV.25) (*R*)-4-(3-Hydroxypyrrolidin-1-yl-methyl)-anilin

- 5 wird dargestellt wie die beschriebene racemische Verbindung, wobei (*R*)-3-Hydroxypyrrolidin eingesetzt wird.

(XXV.26) (*S*)-4-(3-Hydroxypyrrolidin-1-yl-methyl)-anilin

- 10 wird dargestellt wie die beschriebene racemische Verbindung, wobei (*S*)-3-Hydroxypyrrolidin eingesetzt wird.

(XXV.27) *N*-Ethansulfonyl-*N*-(2-dimethylamino-ethyl)-*p*-phenylendiamin

(XXV.28) *N*-Propionyl-*N*-(3-dimethylamino-propyl)-*p*-phenylendiamin

- 15 wird dargestellt analog Verbindung XXV.4, wobei Propionsäureanhydrid anstelle von Essigsäureanhydrid verwendet wird.

(XXV.29) *N*-Propionyl-*N*-(2-dimethylamino-ethyl)-*p*-phenylendiamin

- 20 (XXV.30) 4-(1-Ethylimidazol-2-yl)-anilin

(XXV.31) 4-[N-(2-Methoxyethyl)-N-methyl-amino-methyl]-anilin

(XXV.32) (*S*)-4-([2-Hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl]-methyl)-anilin

- 25 wird dargestellt analog der beschriebenen Verbindung 4-(3-Hydroxypyrrolidin-1-yl-methyl)-anilin ausgehend von (*S*)-Prolinol und 4-Nitrobenzylbromid

(XXV.33) 4-(Morpholin-4-yl-methyl)-anilin

- 30 (XXV.34) 4-(*N*-Isobutyl-*N*-*tert*-butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin

- 105 -

wird dargestellt analog Verbindung XXV.12, wobei Isobutylamin anstelle von Ethylamin verwendet wird.

(XXV.35) *N*-Methansulfonyl-*N*-(2-dimethylamino-ethyl)-3-chlor-*p*-phenylendiamin

5

Beispiel XXVI:

N-Methoxyacetyl-*N*-methyl-4-amino-nitrobenzol

10

Eine Suspension von 15.4 g *N*-Methyl-4-nitroanilin in 100 ml Tetrahydrofuran und 38.5 ml Triethylamin wird tropfenweise mit einer Lösung von 10.0 g Methoxyacetylchlorid in 30 ml THF versetzt. Die Reaktionsmischung wird 15 Stunden gerührt, dann nochmals mit 10 g Methoxyacetylchlorid in 30 ml THF versetzt. Nach weiteren 5 Stunden wird das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und zweimal mit verdünnter Salzsäure extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird chromatografisch an Kieselgel gereinigt (Fließmittel: Dichlormethan/Ethylacetat 9:1, dann 8:2).

15

Ausbeute: 19.2 g (93 % der Theorie)

20

R_f -Wert: 0.66 (Kieselgel, Ethylacetat/Methanol = 9:1)

●

$C_{10}H_{12}N_2O_4$

Massenspektrum: $m/z = 225 [M+H]^+$; $247 [M+Na]^+$

Analog Beispiel XXVI wird folgende Verbindung hergestellt:

25

(XXVI.1) *N*-Acetyl-*N*-methyl-4-amino-nitrobenzol

Die Synthesen folgender Verbindungen sind literaturbekannt:

30

(XXVII) *N*-(4-Aminophenyl)-2-pyrrolidon

- 106 -

wird dargestellt wie beschrieben in: W. Reppe et al., Justus Liebigs Ann. Chem. 596 (1955) 204

(XXVIII) (4-Aminobenzyl)-pyridin-2-yl-amin

- 5 wird dargestellt wie beschrieben in: V. Martinez-Barrasa, et al., Tetrahedron 56 (2000) 2481-2490

Beispiel XXIX:

10 N-[2-(Dimethylamino)-ethyl]-sufanilsäureamid

5.26 g Sulfanilsäurefluorid und 16.5 ml N,N-Dimethyl-ethylendiamin werden 4 Stunden bei 100 °C gerührt, anschließend in Ethylacetat gelöst und dreimal mit Kochsalzlösung extrahiert. Der durch Einengen der organischen Phase erhaltene Rückstand wird aus Diethylether kristallisiert und bei 60 °C getrocknet.

- 15 Ausbeute: 4.1 g (56 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 86-88 °C

$C_{10}H_{17}N_3O_2S$

Massenspektrum: $m/z = 244 [M+H]^+$; $242 [M-H]^-$

- 20 Analog Beispiel XXIX wird folgende Verbindung hergestellt:

(XXIX.1) N-[3-(Dimethylamino)-propyl]-sufanilsäureamid

aus Sulfanilsäurefluorid und N,N-Dimethyl-1,3-diaminopropan

- 25 Die Synthese folgender Verbindung ist in der internationalen Anmeldung WO 01/27081 beschrieben:

(XXX) N-(Dimethylaminomethylcarbonyl)-N-methyl-3-methoxy-p-phenylendiamin

Herstellung der Endverbindungen:

Beispiel 1.0

5 3-Z-[1-{4-[N-Propionyl-N-(3-dimethylamino-propyl)-amino]-phenylamino}-1-(2-dibenzylamino-4-oxazolyl)-methylen]-2-indolinon

0.935 g 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(2-dibenzylamino-4-oxazolyl)-methylen]-2-indolinon (Edukt XVI.5) und 0.549 g N-Propionyl-N-(3-dimethylamino-propyl)-*p*-phenylendiamin (Edukt XXV.5) werden in 10 ml Dimethylformamid gelöst und 3 Stunden bei 120 °C gerührt. Nach dem Abkühlen werden 5 ml Methanol und 2 ml 2 molare Natronlauge zugegeben und eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 60 ml Wasser zweimal mit Essigester extrahiert. Der aus den vereinigten organischen Phasen durch entfernen des Lösungsmittels erhaltene Rückstand wird über eine Kieselgelsäule mit Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 90:10:1 als Laufmittel chromatographisch gereinigt. Das so erhaltene Rohprodukt wird mit eiskaltem Diethylether verrührt, abgesaugt und bei 80 °C getrocknet.

Ausbeute: 0.40 g (31% der Theorie)

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 85:15:1.5)

Fp.: 204-205 °C

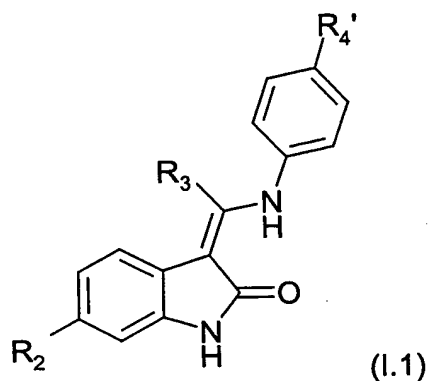
$C_{40}H_{42}N_6O_3$

Massenspektrum: $m/z = 655$ $[M+H]^+$; $m/z = 653$ $[M-H]^-$

Analog Beispiel 1.0 werden aus den jeweils angegebenen Edukten folgende

Verbindungen der allgemeinen Formel I .1 hergestellt:

- 108 -



Bei- spiel	R ₂	R ₃	R ₄ '	Edukte	Summen- formel	Massen- spektrum	Fp. [°C]	R _r Wert*
1.1	H	3-Furyl-	-CH ₂ -NMe ₂	XVI.4 XXV.8	C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O ₂	358 [M-H] ⁻	220- 222	0.5 (A)
1.2	H	3-Furyl-	-N(CH ₃)-CO- CH ₂ -NMe ₂	XVI.4 XXV.1	C ₂₄ H ₂₄ N ₄ O ₃	417 [M+H] ⁺ 415 [M-H] ⁻	243- 245	0.6 (B)
1.3	H	2-Methyl- isodinol-1,3- dion-5-yl-	-CH ₂ -NMe ₂	XVI.3 XXV.8	C ₂₇ H ₂₄ N ₄ O ₃	451 [M-H] ⁻	248- 251	0.08 (C)
1.4	H	2-Methyl- isodinol-1,3- dion-5-yl-	-N(CH ₃)-CO- CH ₂ -NMe ₂	XVI.3 XXV.1	C ₂₉ H ₂₇ N ₅ O ₄	510 [M+H] ⁺	244- 246	0.33 (D)
1.5	H	2-Methyl- isodinol-1,3- dion-5-yl-	-N(COMe)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	XVI.3 XXV.3	C ₃₀ H ₂₉ N ₅ O ₄	524 [M+H] ⁺	182- 185	0.2 (C)
1.6	Cl	1,2- (Methylen- dioxy)-phen- 4-yl-	-N(SO ₂ Me)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	XVI XXV.6	C ₂₇ H ₂₇ ClN ₄ O ₅ S	555/557 [M+H] ⁺ 553/555 [M- H] ⁻	235- 237	0.4 (A)
1.7	Cl	1,2- (Methylen- dioxy)-phen- 4-yl-	-CH ₂ -NMe ₂	XVI XXV.8	C ₂₅ H ₂₂ ClN ₃ O ₃	446/448 [M- H] ⁻	256- 258	0.4 (A)

- 109 -

1.8	Cl	1,2- (Methylen- dioxy)-phen- 4-yl-	-N(CH ₃)-CO- CH ₂ -NMe ₂	XVI XXV.1	C ₂₇ H ₂₅ ClN ₄ O ₄	505/507 [M+H] ⁺ 503/505 [M- H] ⁻	269- 270	0.3 (A)
1.9	Cl	1,2- (Methylen- dioxy)-phen- 4-yl-	-N(COMe)- (CH ₂) ₃ -NMe ₂	XVI XXV.4	C ₂₉ H ₂₉ ClN ₄ O ₄	533/535 [M+H] ⁺ 531/533 [M- H] ⁻	219- 220	0.3 (A)
1.10	Cl	1,2- (Methylen- dioxy)-phen- 4-yl-	-N(COMe)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	XVI XXV.3	C ₂₈ H ₂₇ ClN ₄ O ₄	519/521 [M+H] ⁺ 517/519 [M- H] ⁻	217- 218	0.3 (A)
1.11	Cl	1,2- (Methylen- dioxy)-phen- 4-yl-	-CH ₂ - pyrrolidin-1- yl	XVI XXV	C ₂₇ H ₂₄ ClN ₃ O ₃	474/476 [M+H] ⁺ 472/474 [M- H] ⁻	226- 228	0.45 (A)
1.12	Cl	1,2- (Methylen- dioxy)-phen- 4-yl-	-CO-(1- methyl- piperazin-4- yl)	XVI XXI	C ₂₆ H ₂₅ ClN ₄ O ₄	517/519 [M+H] ⁺ 515/517 [M- H] ⁻	n.d.	0.3 (A)
1.13	Cl	1,2- (Methylen- dioxy)-phen- 4-yl-	-N(CH ₃)-CO- CH ₂ -(1- methylpipe- razin-4-yl)	XVI XXV.2	C ₃₀ H ₃₀ ClN ₅ O ₄	560/562 [M+H] ⁺ 558/560 [M- H] ⁻	265- 266	0.3 (A)
1.14	Cl	1,2- (Methylen- dioxy)-phen- 4-yl-	-N(CO-3- pyridyl)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	XVI XXV.9	C ₃₂ H ₂₈ ClN ₅ O ₄	582/584 [M+H] ⁺ 580/582 [M- H] ⁻	241- 242	0.3 (A)

- 110 -

1.15	Cl	1,2-(Methylen-dioxy)-phen-4-yl-	-CH ₂ -N(Me)Et	XVI XXV.10	C ₂₆ H ₂₄ ClN ₃ O ₃	462/464 [M+H] ⁺	200-203	0.45 (A)
1.16	Cl	1,2-(Methylen-dioxy)-phen-4-yl-	-CH ₂ -(1-methylpiperazin-4-yl)	XVI XXV.11	C ₂₈ H ₂₇ ClN ₄ O ₃	503/505 [M+H] ⁺	215-217	0.33 (A)
1.17	Cl	1,2-(Methylen-dioxy)-phen-4-yl-	-CH ₂ -N(Et)-C(O)O-tBu	XVI XXV.12	C ₃₀ H ₃₀ ClN ₃ O ₅	548/550 [M+H] ⁺	234-237	0.37 (A)
1.18	Cl	1,2-(Methylen-dioxy)-phen-4-yl-	-CH ₂ -N(Me)-C(O)O-tBu	XVI XXV.13	C ₂₉ H ₂₈ ClN ₃ O ₅	534/536 [M+H] ⁺	221-224	0.57 (A)
1.19	Cl	1,2-(Methylen-dioxy)-phen-4-yl-	-CH ₂ -(1-(C(O)OtBu)-piperazin-4-yl)	XVI XXV.14	C ₃₂ H ₃₃ ClN ₄ O ₅	589/591 [M+H] ⁺	170-173	0.53 (A)
1.20	Cl	1,2-(Methylen-dioxy)-phen-4-yl-	-SO ₂ -(CH ₂) ₂ -NEt ₂	XVI XXIV	C ₂₈ H ₂₈ ClN ₃ O ₅ S	554/556 [M+H] ⁺ 552/554 [M-H] ⁻	215-217	0.4 (E)
1.21	Cl	1,2-(Methylen-dioxy)-phen-4-yl-	-O-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	XVI XXIII	C ₂₆ H ₂₄ ClN ₃ O ₄	476/478 [M-H] ⁻	196-199	0.24 (A)
1.22	Cl	1,2-(Ethylen-dioxy)-phen-4-yl-	-CH ₂ -NMe ₂	XVI.1 XXV.8	C ₂₆ H ₂₄ ClN ₃ O ₃	460/462 [M-H] ⁻	195-197	0.10 (E)

- 111 -

1.23	Cl	1,2-(Ethylen-dioxy)-phen-4-yl-	-N(SO ₂ Me)-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	XXV.6	C ₂₈ H ₂₉ ClN ₄ O ₅ S	569/571 [M+H] ⁺	220- 223	0.17 (E)
1.24	Cl	1,2-(Ethylen-dioxy)-phen-4-yl-	-N(CH ₃)-CO-CH ₂ -NMe ₂	XVI.1 XXV.1	C ₂₈ H ₂₇ ClN ₄ O ₄	519/521 [M+H] ⁺	281- 284	0.32 (C)
1.25	Cl	1,2-(Ethylen-dioxy)-phen-4-yl-	-CO-(1-methyl-piperazin-4-yl)	XVI.1 XXI	C ₂₉ H ₂₇ ClN ₄ O ₄	531/533 [M+H] ⁺	258- 262	0.08 (C)
1.26	Cl	1,2-(Ethylen-dioxy)-phen-4-yl-	-N(COMe)-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	XVI.1 XXV.3	C ₂₉ H ₂₉ ClN ₄ O ₄	533/535 [M+H] ⁺	213- 215	0.39 (C)
1.27	Cl	1,2-(Difluor-methylen-dioxy)-phen-4-yl-	-CH ₂ -N(Me)-C(O)O-tBu	XVI.2 XXV.13	C ₂₉ H ₂₆ ClF ₂ N ₃ O ₅	592/594 [M+Na] ⁺	185- 187	0.89 (N)
1.28	Cl	1,2-(Difluor-methylen-dioxy)-phen-4-yl-	-CO-(1-methyl-piperazin-4-yl)	XVI.2 XXI	C ₂₈ H ₂₃ ClF ₂ N ₄ O ₄	553/555 [M+H] ⁺	237- 239	0.18 (C)
1.29	Cl	1,2-(Difluor-methylen-dioxy)-phen-4-yl-	-CH ₂ -NMe ₂	XVI.2 XXV.8	C ₂₅ H ₂₀ ClF ₂ N ₃ O ₃	484/486 [M+H] ⁺	225- 228	0.22 (C)
1.30	Cl	1,2-(Difluor-methylen-dioxy)-phen-4-yl-	-N(COMe)-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	XVI.2 XXV.3	C ₂₈ H ₂₅ ClF ₂ N ₄ O ₄	555/557 [M+H] ⁺	202- 206	0.15 (C)

- 112 -

1.31	Cl	1,2-(Difluor-methylen-dioxy)-phen-4-yl-	-N(CH ₃)-CO-CH ₂ -NMe ₂	XVI.2 XXV.1	C ₂₇ H ₂₃ ClF ₂ N ₄ O ₄	541/543 [M+H] ⁺	254- 259	0.19 (C)
1.32	COO Me	1,2-(Ethylen-dioxy)-phen-4-yl-	-CH ₂ -NMe ₂	XVI.6 XXV.8	C ₂₈ H ₂₇ N ₃ O ₅	486 [M+H] ⁺ 484 [M-H] ⁻	220- 222	0.35 (G)
1.33	COO Me	1,2-(Ethylen-dioxy)-phen-4-yl-	-N(CH ₃)-CO-CH ₂ -(1-methylpipe-razin-4-yl)	XVI.6 XXV.2	C ₃₃ H ₃₅ N ₅ O ₆	598 [M+H] ⁺	176- 179	0.26 (G)
1.34	F	1,2-(Ethylen-dioxy)-phen-4-yl-	-N(COMe)-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	XVI.7 XXV.3	C ₂₉ H ₂₉ FN ₄ O ₄	517 [M+H] ⁺	142- 144	0.47 (P)
1.35	F	1,2-(Ethylen-dioxy)-phen-4-yl-	-CO-N(Me)-(1-methyl-piperidin-4-yl)	XVI.7 XXI.1	C ₃₁ H ₃₁ FN ₄ O ₄	543 [M+H] ⁺	231- 234	0.54 (P)
1.36	F	1,2-(Ethylen-dioxy)-phen-4-yl-	-CH ₂ -NMe ₂	XVI.7 XXV.8	C ₂₆ H ₂₄ FN ₃ O ₃	446 [M+H] ⁺	201- 203	0.55 (A)
1.37	F	1,2-(Ethylen-dioxy)-phen-4-yl-	-CH ₂ -N(Et)-C(O)O-tBu	XVI.7 XXV.12	C ₃₁ H ₃₂ FN ₃ O ₅	568 [M+Na] ⁺	Nicht bestim mt	0.67 (P)
1.38	F	1,2-(Ethylen-dioxy)-phen-4-yl-	1-Methyl-imidazol-2-yl	XVI.7 XXV.15	C ₂₇ H ₂₁ FN ₄ O ₃	469 [M+H] ⁺	230- 233	0.54 (A)

- 113 -

1.39	F	1-Methyl- benzimidazo l-5-yl	-CH ₂ -NMe ₂	XIX XXV.8	C ₂₆ H ₂₄ FN ₅ O	442 [M+H] ⁺	248- 252	0.62 (P)
1.40	H	1-Methyl- benzimidazo l-5-yl	-CH ₂ -NMe ₂	XIX.1 XXV.8	C ₂₆ H ₂₅ N ₅ O	424 [M+H] ⁺	250- 253	0.51 (P)
1.41	Cl	Chinoxalin- 6-yl	-N(SO ₂ Me)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	XVI.10 XXV.6	C ₂₈ H ₂₇ ClN ₆ O ₃ S	563/565 [M+H] ⁺	180- 185	0.49 (A)
1.42	Cl	Chinoxalin- 6-yl	-N(CH ₃)-CO- CH ₂ -(1- methylpipe- razin-4-yl)	XVI.10 XXV.2	C ₃₁ H ₃₀ ClN ₇ O ₂	568/570 [M+H] ⁺	223- 227	0.35 (A)
1.43	Cl	Chinoxalin- 6-yl	-N(COMe)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	XVI.10 XXV.3	C ₂₉ H ₂₇ ClN ₆ O ₂	527/529 [M+H] ⁺	200- 205	0.34 (A)
1.44	Cl	Chinoxalin- 6-yl	-CO-(1- methyl- piperazin-4- yl)	XVI.10 XXI	C ₂₉ H ₂₅ ClN ₆ O ₂	525/527 [M+H] ⁺	235- 240	0.48 (A)
1.45	Cl	Chinoxalin- 6-yl	-CH ₂ -NMe ₂	XVI.10 XXV.8	C ₂₆ H ₂₂ ClN ₅ O	454/456 [M- H] ⁻	258- 260	0.33 (A)
1.46	Cl	Chinoxalin- 6-yl	1-Methyl- imidazol-2-yl	XVI.10 XXV.15	C ₂₇ H ₁₉ ClN ₆ O	477/479 [M- H] ⁻	282- 286	0.51 (A)
1.47	COO Me	1,2- (Ethylen- dioxy)-phen- 4-yl-	-CH ₂ -NEt ₂	XVI.6 XXV.16	C ₃₀ H ₃₁ N ₃ O ₅	512 [M-H] ⁻	168- 170	0.33 (Q)
1.48	COO Me	1,2- (Ethylen- dioxy)-phen- 4-yl-	-N(COMe)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	XVI.6 XXV.3	C ₃₁ H ₃₂ N ₄ O ₆	557 [M+H] ⁺ 555 [M-H] ⁻	222- 224	0.31 (G)

- 114 -

1.49	COO Me	1,2- (Ethylen- dioxy)-phen- 4-yl-	-CO-N(Me)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	XVI.6 XXI.2	C ₃₁ H ₃₂ N ₄ O ₆	557 [M+H] ⁺ 555 [M-H] ⁻	n.d.	0.23 (G)
1.50	COO Me	1,2- (Ethylen- dioxy)-phen- 4-yl-	-CO-N(Me)- (CH ₂) ₃ -NMe ₂	XVI.6 XXI.3	C ₃₂ H ₃₄ N ₄ O ₆	571 [M+H] ⁺ 569 [M-H] ⁻	n.d.	0.10 (G)
1.51	COO Me	1,2- (Ethylen- dioxy)-phen- 4-yl-	-CH ₂ -N(Et)- C(O)O-tBu	XVI.6 XXV.12	C ₃₃ H ₃₅ N ₃ O ₇	586 [M+H] ⁺ 584 [M-H] ⁻	238 (Zerset- zung)	0.31 (G)
1.52	COO Me	1,2- (Ethylen- dioxy)-phen- 4-yl-	-CH ₂ - N(Me)Et	XVI.6 XXV.10	C ₂₉ H ₂₉ N ₃ O ₅	500 [M+H] ⁺	192- 193	0.26 (G)
1.53	COO Me	1,2- (Ethylen- dioxy)-phen- 4-yl-	-CH ₂ - pyrrolidin-1- yl	XVI.6 XXV	C ₃₀ H ₂₉ N ₃ O ₅	512 [M+H] ⁺ 510 [M-H] ⁻	246- 248	0.34 (G)
1.54	COO Me	1,2- (Ethylen- dioxy)-phen- 4-yl-	-N(CH ₃)-CO- CH ₂ -NMe ₂	XVI.6 XXV.1	C ₃₀ H ₃₀ N ₄ O ₆	543 [M+H] ⁺ 541 [M-H] ⁻	231- 233	0.35 (G)
1.55	COO Me	1,2- (Ethylen- dioxy)-phen- 4-yl-	-N(SO ₂ Me)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	XVI.6 XXV.6	C ₃₀ H ₃₂ N ₄ O ₇ S	591 [M-H] ⁻	244- 246	0.39 (G)
1.56	COO Me	1,2- (Ethylen- dioxy)-phen- 4-yl-	-CH ₂ -(1- methylpiper- azin-4-yl)	XVI.6 XXV.11	C ₃₁ H ₃₂ N ₄ O ₅	541 [M+H] ⁺ 539 [M-H] ⁻	258- 259	0.39 (G)

- 115 -

1.57	COO Me	1,2- (Ethylen- dioxy)-phen- 4-yl-	-CO-(1- methyl-pipe- razin-4-yl)	XVI.6 XXI	$C_{31}H_{30}N_4O_6$	555 [M+H] ⁺ 553 [M-H] ⁻	271- 273	0.35 (G)
1.58	COO Me	1,2- (Methylen- dioxy)-phen- 4-yl-	-CH ₂ -NEt ₂	XVI.11 XXV.16	$C_{29}H_{29}N_3O_5$	498 [M-H] ⁻	206	0.23 (G)
1.59	COO Me	1,2- (Methylen- dioxy)-phen- 4-yl-	-CH ₂ -NMe ₂	XVI.11 XXV.8	$C_{27}H_{25}N_3O_5$	472 [M+H] ⁺	234	0.20 (G)
1.60	COO Me	1,2- (Methylen- dioxy)-phen- 4-yl-	-N(CH ₃)-CO- CH ₂ -(1- methylpipe- razin-4-yl)	XVI.11 XXV.2	$C_{32}H_{33}N_5O_6$	584 [M+H] ⁺ 582 [M-H] ⁻	152	0.12 (G)
1.61	COO Me	1,2- (Methylen- dioxy)-phen- 4-yl-	-N(COMe)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	XVI.11 XXV.3	$C_{30}H_{30}N_4O_6$	543 [M+H] ⁺ 541 [M-H] ⁻	206	0.30 (G)
1.62	COO Me	1,2- (Methylen- dioxy)-phen- 4-yl-	-CH ₂ -N(Et)- C(O)O-tBu	XVI.11 XXV.12	$C_{32}H_{33}N_3O_7$	572 [M+H] ⁺ 570 [M-H] ⁻	233	0.29 (R)
1.63	COO Me	1,2- (Methylen- dioxy)-phen- 4-yl-	-O(CH ₂) ₂ - NMe ₂	XVI.11 XXIII	$C_{28}H_{27}N_3O_6$	500 [M-H] ⁻	243	0.29 (G)
1.64	COO Me	1,2- (Methylen- dioxy)-phen- 4-yl-	-CO-N(Me)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	XVI.11 XXI.2	$C_{30}H_{30}N_4O_6$	543 [M+H] ⁺ 541 [M-H] ⁻	173	0.30 (G)

- 116 -

1.65	F	1-Methyl-benzimidazo l-5-yl	-CH ₂ -(1,2,4- triazol-1-yl)	XIX XXV.17	C ₂₆ H ₂₀ FN ₇ O	466 [M+H] ⁺	268- 272	0.70 (P)
1.66	F	1-Methyl-benzimidazo l-5-yl	-CH ₂ -(1,2,3- triazol-1-yl)	XIX XXV.18	C ₂₆ H ₂₀ FN ₇ O	466 [M+H] ⁺	220- 225	0.61 (P)
1.67	F	1-Methyl-benzimidazo l-5-yl	-CH ₂ -(1,2,3- triazol-2-yl)	XIX XXV.19	C ₂₆ H ₂₀ FN ₇ O	466 [M+H] ⁺	253- 256	0.71 (P)
1.68	F	1-Methyl-benzimida- zol-5-yl	-CH ₂ -CO-(1- methyl-pipe- razin-4-yl)	XIX XXI.4	C ₃₀ H ₂₉ FN ₆ O ₂	525 [M+H] ⁺	158- 165	0.55 (P)
1.69	F	1-Methyl-benzimi- dazol-5-yl	-N(COMe)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	XIX XXV.3	C ₂₉ H ₂₉ FN ₆ O ₂	513 [M+H] ⁺	163- 167	0.49 (P)
1.70	F	1-Methyl-benzimidazo l-5-yl	1-Methyl- imidazol-2-yl	XIX XXV.15	C ₂₇ H ₂₁ FN ₆ O	465 [M+H] ⁺	279- 284 (Zerset- zung)	0.59 (P)
1.71	F	1-Methyl-benzimi- dazol-5-yl	-N(CH ₃)-CO- CH ₂ -(1- methylpipe- razin-4-yl)	XIX XXV.2	C ₃₁ H ₃₂ FN ₇ O ₂	554 [M+H] ⁺	136- 143	0.3 (P)
1.72	F	1-Methyl-benzimi- dazol-5-yl	-N(CH ₃)-CO- CH ₂ -OCH ₃	XIX XXI.5	C ₂₇ H ₂₄ FN ₅ O ₃	486 [M+H] ⁺	168- 172	0.5 (P)
1.73	F	1-Methyl-benzimi- dazol-5-yl	2-pyrrolidon- 1-yl	XIX XXVII	C ₂₇ H ₂₂ FN ₅ O ₂	468 [M+H] ⁺	276- 279	0.5 (P)
1.74	F	1-Methyl-benzimi- dazol-5-yl	-N(CH ₃)- COCH ₃	XIX XXI.6	C ₂₆ H ₂₂ FN ₅ O ₂	456 [M+H] ⁺	322- 326	0.6 (P)

- 117 -

1.75	F	1-Methyl-benzimi-dazol-5-yl	-N(CH ₃)-SO ₂ CH ₃	XIX XXV.20	C ₂₅ H ₂₂ FN ₅ O ₃ S	492 [M+H] ⁺	311-317	0.6 (P)
1.76	F	1-Methyl-benzimi-dazol-5-yl	-SO ₂ CH ₃	XIX XXIV.1	C ₂₄ H ₁₉ FN ₄ O ₃ S	463 [M+H] ⁺	300-303	0.7 (P)
1.77	F	1-Methyl-benzimi-dazol-5-yl	-CO-NMe ₂	XIX XXI.7	C ₂₆ H ₂₂ FN ₅ O ₂	456 [M+H] ⁺	320	0.6 (P)
1.78	F	1-Methyl-benzimi-dazol-5-yl	3,5-dimethyl-pyrazol-1-yl	XIX XXI.8	C ₂₈ H ₂₃ FN ₆ O	479 [M+H] ⁺	297-301	0.8 (P)
1.79	F	1-Methyl-benzimi-dazol-5-yl	-CO-(1-methyl-piperazin-4-yl)	XIX XXI	C ₂₉ H ₂₇ FN ₆ O ₂	511 [M+H] ⁺	257-262	0.6 (P)
1.80	F	1-Methyl-benzimi-dazol-5-yl	-N(CH ₃)-CO-CH ₂ -NMe ₂	XIX XXV.1	C ₂₈ H ₂₇ FN ₆ O ₂	499 [M+H] ⁺	248-257	0.5 (P)
1.81	F	1-Methyl-benzimi-dazol-5-yl	-SO ₂ -N(Me)-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	XIX XXI.9	C ₂₈ H ₂₉ FN ₆ O ₃ S	549 [M+H] ⁺	134-138	0.4 (P)
1.82	F	1-Methyl-benzimi-dazol-5-yl	-CO-N(Me)-CH ₂ CN	XIX XXI.10	C ₂₇ H ₂₁ FN ₆ O ₂	481 [M+H] ⁺	128-134	0.9 (P)
1.83	F	1-Methyl-benzimi-dazol-5-yl	-N(SO ₂ Me)-(CH ₂) ₂ -NH ₂	XIX XXV.21	C ₂₆ H ₂₅ FN ₆ O ₃ S	521 [M+H] ⁺	205-211	0.6 (P)
1.84	H	1-Methyl-benzo-triazol-5-yl	-CH ₂ -NMe ₂	XVI.12 XXV.8	C ₂₅ H ₂₄ FN ₆ O	425 [M+H] ⁺	285-297	0.19 (C)

- 118 -

1.85	Cl	1,2-(Ethylen-dioxy)-phen-4-yl-	-CH ₂ -(4-hydroxy-piperidin-1-yl)	XVI.1 XXV.22	C ₂₉ H ₂₈ ClN ₃ O ₄	518/520 [M+H] ⁺	260- 263	0.19 (E)
1.86	Cl	1,2-(Ethylen-dioxy)-phen-4-yl-	-N(CH ₃)-CO-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	XVI.1 XXV.23	C ₂₉ H ₂₉ ClN ₄ O ₄	533/535 [M+H] ⁺	246- 248	0.05 (E)
1.87	Cl	1,2-(Ethylen-dioxy)-phen-4-yl-	-CH ₂ -N(Me)Et	XVI.1 XXV.10	C ₂₇ H ₂₆ ClN ₃ O ₃	476/478 [M+H] ⁺	192- 195	0.19 (E)
1.88	Cl	1,2-(Ethylen-dioxy)-phen-4-yl-	-CH ₂ -N(Me)-(CH ₂) ₂ -OH	XVI.1 XXV.24	C ₂₇ H ₂₆ ClN ₃ O ₄	492/494 [M+H] ⁺	128- 133	0.17 (E)
1.89	Cl	1,2-(Ethylen-dioxy)-phen-4-yl-	(R)-CH ₂ -(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)	XVI.1 XXV.25	C ₂₈ H ₂₆ ClN ₃ O ₄	504/506 [M+H] ⁺	148- 151	0.17 (E)
1.90	Cl	1,2-(Ethylen-dioxy)-phen-4-yl-	-N(SO ₂ Me)-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	XVI.1 XXV.6	C ₂₈ H ₂₉ ClN ₄ O ₅ S	569/571 [M+H] ⁺	219- 223	0.18 (E)
1.91	Cl	1,2-(Ethylen-dioxy)-phen-4-yl-	(S)-CH ₂ -(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)	XVI.1 XXV.26	C ₂₈ H ₂₆ ClN ₃ O ₄	504/506 [M+H] ⁺	148- 151	0.17 (E)
1.92	Cl	1,2-(Ethylen-dioxy)-phen-4-yl-	-CH ₂ -(1-methylpiperazin-4-yl)	XVI.1 XXV.11	C ₂₉ H ₂₉ ClN ₄ O ₃	517/519 [M+H] ⁺	150 (Zersetzung)	0.05 (E)

- 119 -

1.93	Cl	1,2-(Ethylen-dioxy)-phen-4-yl-	-SO ₂ -N(Me)-(CH ₂) ₃ -NMe ₂	XVI.1 XXI.11	C ₂₉ H ₃₁ ClN ₄ O ₅ S	583/585 [M+H] ⁺	200- 210	0.10 (T)
1.94	Cl	1,2-(Ethylen-dioxy)-phen-4-yl-	-N(SO ₂ Et)-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	XVI.1 XXV.27	C ₂₉ H ₃₁ ClN ₄ O ₅ S	583/585 [M+H] ⁺	185- 188	0.18 (E)
1.95	Cl	1,2-(Ethylen-dioxy)-phen-4-yl-	-SO ₂ -N(Me)-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	XVI.1 XXI.9	C ₂₈ H ₂₉ ClN ₄ O ₅ S	569/571 [M+H] ⁺	178- 180	0.05 (E)
1.96	Cl	1,2-(Ethylen-dioxy)-phen-4-yl-	-N(COMe)-(CH ₂) ₃ -NMe ₂	XVI.1 XXV.4	C ₃₀ H ₃₁ ClN ₄ O ₄	547/549 [M+H] ⁺	133- 135	0.05 (T)
1.97	Cl	1,2-(Ethylen-dioxy)-phen-4-yl-	-N(COEt)-(CH ₂) ₃ -NMe ₂	XVI.1 XXV.28	C ₃₁ H ₃₃ ClN ₄ O ₄	561/563 [M+H] ⁺	sintert ab 120	0.13 (T)
1.98	Cl	1,2-(Ethylen-dioxy)-phen-4-yl-	-N(COEt)-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	XVI.1 XXV.29	C ₃₀ H ₃₁ ClN ₄ O ₄	547/549 [M+H] ⁺	sintert ab 130	0.05 (E)
1.99	Cl	1,2-(Ethylen-dioxy)-phen-4-yl-	-N(CH ₃)-CO-CH ₂ -(1-methylpiperazin-4-yl)	XVI.1 XXV.2	C ₃₀ H ₃₁ ClN ₅ O ₄	572/574 [M-H] ⁻	235	0.2 (G)
1.100	Cl	1,2-(Ethylen-dioxy)-phen-4-yl-	-CO-N(Et)-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	XVI.1 XXI.12	C ₃₀ H ₃₁ ClN ₄ O ₄	547/549 [M+H] ⁺	212	0.2 (G)

- 120 -

1.101	F	1,2-(Ethylen-dioxy)-phen-4-yl-	1-Ethyl-imidazol-2-yl	XVI.7 XXV.30	$C_{28}H_{23}FN_4O_3$	483 [M+H] ⁺	266-268	0.6 (P)
1.102	F	1,2-(Ethylen-dioxy)-phen-4-yl-	-CH ₂ -NH-(2-pyridyl)	XVI.7 XXVIII	$C_{29}H_{23}FN_4O_3$	495 [M+H] ⁺	137-139	0.6 (P)
1.103	F	1,2-(Ethylen-dioxy)-phen-4-yl-	-N(CH ₃)-CO-CH ₂ -NMe ₂	XVI.7 XXV.1	$C_{28}H_{27}FN_4O_4$	503 [M+H] ⁺	150-153	0.6 (P)
1.104	F	1,2-(Ethylen-dioxy)-phen-4-yl-	-CO-(1-methyl-piperazin-4-yl)	XVI.7 XXI	$C_{29}H_{27}FN_4O_4$	515 [M+H] ⁺	220-223	0.6 (P)
1.105	F	1,2-(Ethylen-dioxy)-phen-4-yl-	-CH ₂ -NEt ₂	XVI.7 XXV.16	$C_{28}H_{28}FN_3O_3$	474 [M+H] ⁺	108-110	0.6 (P)
1.106	F	1,2-(Ethylen-dioxy)-phen-4-yl-	-CH ₂ -(4-hydroxy-piperidin-1-yl)	XVI.7 XXV.22	$C_{29}H_{28}FN_3O_4$	502 [M+H] ⁺	237-245	0.6 (P)
1.107	F	1,2-(Ethylen-dioxy)-phen-4-yl-	-N(CH ₃)-CO-CH ₂ -(1-methylpiperazin-4-yl)	XVI.7 XXV.2	$C_{31}H_{32}FN_5O_4$	558 [M+H] ⁺	163-167	0.6 (P)
1.108	F	1,2-(Ethylen-dioxy)-phen-4-yl-	-SO ₂ -N(Me)-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	XVI.7 XXI.9	$C_{28}H_{29}FN_4O_5S$	553 [M+H] ⁺	170-175	0.6 (P)

- 121 -

1.109	F	1,2-(Ethylen-dioxy)-phen-4-yl-	-CO-N(Et)-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	XVI.7 XXI.12	C ₃₀ H ₃₁ FN ₄ O ₄	531 [M+H] ⁺	237- 242	0.6 (P)
1.110	F	1,2-(Ethylen-dioxy)-phen-4-yl-	-CH ₂ -N(Me)Et	XVI.7 XXV.10	C ₂₇ H ₂₆ FN ₃ O ₃	460 [M+H] ⁺	118- 123	0.6 (P)
1.111	F	1,2-(Ethylen-dioxy)-phen-4-yl-	-CH ₂ -N(Me)-(CH ₂) ₂ -OH	XVI.7 XXV.24	C ₂₇ H ₂₆ FN ₃ O ₄	474 [M-H] ⁻	181- 188	0.6 (P)
1.112	F	1,2-(Ethylen-dioxy)-phen-4-yl-	-N(SO ₂ Me)-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	XVI.7 XXV.6	C ₂₈ H ₂₉ FN ₄ O ₅ S	553 [M+H] ⁺	180- 183	0.6 (P)
1.113	F	1,2-(Ethylen-dioxy)-phen-4-yl-	-CH ₂ -N(Me)-(CH ₂) ₂ -OMe	XVI.7 XXV.31	C ₂₈ H ₂₈ FN ₃ O ₄	490 [M+H] ⁺	103- 106	0.6 (P)
1.114	F	1,2-(Ethylen-dioxy)-phen-4-yl-	(R)-CH ₂ -(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)	XVI.7 XXV.25	C ₂₈ H ₂₆ FN ₃ O ₄	488 [M+H] ⁺	145- 148	0.6 (P)
1.115	F	1,2-(Ethylen-dioxy)-phen-4-yl-	(S)-CH ₂ -(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)	XVI.7 XXV.26	C ₂₈ H ₂₆ FN ₃ O ₄	488 [M+H] ⁺	140- 147	0.6 (P)
1.116	F	1,2-(Ethylen-dioxy)-phen-4-yl-	(S)-CH ₂ -(2-[hydroxy-methyl]-pyrrolidin-1-yl)	XVI.7 XXV.32	C ₂₉ H ₂₈ FN ₃ O ₄	502 [M+H] ⁺	149- 156	0.6 (P)

- 122 -

1.117	F	1,2-(Ethylen-dioxy)-phen-4-yl-	-N(CH ₃)-CO-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	XVI.7 XXV.23	C ₂₉ H ₂₉ FN ₄ O ₄	517 [M+H] ⁺	131-138	0.6 (P)
1.118	F	1,2-(Ethylen-dioxy)-phen-4-yl-	-N(COEt)-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	XVI.7 XXV.29	C ₃₀ H ₃₁ FN ₄ O ₄	531 [M+H] ⁺	143	0.6 (P)
1.119	F	1,2-(Ethylen-dioxy)-phen-4-yl-	-N(COEt)-(CH ₂) ₃ -NMe ₂	XVI.7 XXV.28	C ₃₁ H ₃₃ FN ₄ O ₄	545 [M+H] ⁺	127	0.6 (P)
1.120	F	1,2-(Ethylen-dioxy)-phen-4-yl-	-CH ₂ -(1-methylpipe-razin-4-yl)	XVI.7 XXV.11	C ₂₉ H ₂₉ FN ₄ O ₃	501 [M+H] ⁺	195-198	0.7 (P)
1.121	F	1,2-(Ethylen-dioxy)-phen-4-yl-	-SO ₂ -N(Me)-(CH ₂) ₃ -NMe ₂	XVI.7 XXI.11	C ₂₉ H ₃₁ FN ₄ O ₅ S	567 [M+H] ⁺	144-149	0.5 (P)
1.122	F	1,2-(Ethylen-dioxy)-phen-4-yl-	-N(SO ₂ Et)-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	XVI.7 XXV.27	C ₂₉ H ₃₁ FN ₄ O ₅ S	567 [M+H] ⁺	177-178	0.7 (P)
1.123	F	1,2-(Ethylen-dioxy)-phen-4-yl-	-CH ₂ -(morpholin-4-yl)	XVI.7 XXV.33	C ₂₈ H ₂₆ FN ₃ O ₄	486 [M-H] ⁻	215-224	0.8 (P)
1.124	F	1,2-(Ethylen-dioxy)-phen-4-yl-	-SO ₂ -(CH ₂) ₂ -NEt ₂	XVI.7 XXIV	C ₂₉ H ₃₀ FN ₃ O ₅ S	552 [M+H] ⁺	186-192	0.7 (P)

- 123 -

1.125	F	1,2-(Ethylen-dioxy)-phen-4-yl-	-SO ₂ -NH-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	XVI.7 XXIX	C ₂₇ H ₂₇ FN ₄ O ₅ S	539 [M+H] ⁺	184	0.1 (G)
1.126	F	1,2-(Ethylen-dioxy)-phen-4-yl-	-SO ₂ -NH-(CH ₂) ₃ -NMe ₂	XVI.7 XXIX.1	C ₂₈ H ₂₉ FN ₄ O ₅ S	551 [M-H] ⁻	223	0.1 (G)
1.127	F	1,2-(Ethylen-dioxy)-phen-4-yl-	-CH ₂ -CO-(1-methyl-piperazin-4-yl)	XVI.7 XXI.4	C ₃₀ H ₂₉ FN ₄ O ₄	527 [M-H] ⁻	237	0.3 (G)
1.128	F	1,2-(Ethylen-dioxy)-phen-4-yl-	-N(COMe)-(CH ₂) ₃ -NMe ₂	XVI.7 XXV.4	C ₃₀ H ₃₁ FN ₄ O ₄	529 [M-H] ⁻	115	0.1 (G)
1.134	H	1-Methyl-benzimi-dazol-5-yl	-N(COMe)-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	XIX.1 XXV.3	C ₂₉ H ₃₀ N ₆ O ₂	495 [M+H] ⁺	270 (Zersetzung)	0.67 (P)
1.135	H	1-Methyl-benzimi-dazol-5-yl	-N(CH ₃)-CO-CH ₂ -NMe ₂	XIX.1 XXV.1	C ₂₈ H ₂₈ N ₆ O ₂	481 [M+H] ⁺	243- 245	0.59 (P)
1.136	H	1-Methyl-benzimi-dazol-5-yl	-N(CO-3-pyridyl)-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	XIX.1 XXV.9	C ₃₃ H ₃₁ N ₇ O ₂	558 [M+H] ⁺	188 (Zersetzung)	0.79 (U)
1.137	COO Me	1,2-(Ethylen-dioxy)-phen-4-yl-	-N(COEt)-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	XVI.6 XXV.29	C ₃₂ H ₃₄ N ₄ O ₆	571 [M+H] ⁺	212- 214	0.55 (A)
1.138	COO Me	1,2-(Ethylen-dioxy)-phen-4-yl-	-N(COEt)-(CH ₂) ₃ -NMe ₂	XVI.6 XXV.28	C ₃₃ H ₃₆ N ₄ O ₆	585 [M+H] ⁺	143- 145	0.47 (A)

- 124 -

1.139	COO Me	1,2- (Ethylen- dioxy)-phen- 4-yl-	-N(COMe)- (CH ₂) ₃ -NMe ₂	XVI.6 XXV.4	C ₃₂ H ₃₄ N ₄ O ₆	571 [M+H] ⁺	238- 239	0.52 (A)
-------	-----------	--------------------------------------------	----------------------------------------------------------------	----------------	---------------------------------------------------------------	------------------------	-------------	-------------

*Fließmittelgemische:

- (A): Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak (90:10:1)
- (B): Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak (85:15:1.5)
- 5 (C): Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. Ammoniak (80:20:1)
- (D): Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. Ammoniak (90:10:2)
- (E): Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. Ammoniak (90:10:1)
- (F): Kieselgel, Dichlormethan/Methanol (5:1)
- (G): Kieselgel, Dichlormethan/Methanol (9:1)
- 10 (H): Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak (50:10:0.1)
- (I): Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak (90:10:0.1)
- (K): Alox, Dichlormethan/Ethanol (20:1)
- (L): Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak (80:20:2)
- (M): Alox, Essigester/Methanol/konz. Ammoniak (90:10:1)
- 15 (N): Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. Ammoniak (40:10:1)
- (O): Kieselgel, Essigester/Methanol (9:1)
- (P): Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak (80:20:1)
- (Q): Kieselgel, Dichlormethan/Methanol (50:1)
- (R): Kieselgel, Dichlormethan/Methanol (30:1)
- 20 (S): Kieselgel, Dichlormethan/Methanol (4:1)
- (T): Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. Ammoniak (70:30:1)
- (U): Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak (80:10:1)

Ebenfalls analog Beispiel 1 werden folgende Verbindungen hergestellt:

25

(1.129) 6-Fluor-3-[1-(3-{N-(2-dimethylaminoethyl)-N-methyl-aminocarbonyl}-phenylamino)-1-(1-methylbenzimidazol-5-yl)methylen]-2-indolinon

- 125 -

aus den Edukten XIX und XXI.13

R_F-Wert:0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 80:20:1)

Fp.: 131-138 °C

C₂₉H₂₉FN₆O₂

5 Massenspektrum: m/z = 513 [M+H]⁺

(1.130) 6-Chlor-3-Z-[1-(4-{N-(2-dimethylamino-ethyl)-N-methansulfonyl-amino}-3-chlor-phenylamino)-1-(1,2-ethylenedioxyphen-4-yl)-methylen]-2-indolinon
aus den Edukten XVI.1 und XXV.35

10 R_F-Wert:0.2 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Fp.: 153 °C

C₂₈H₂₈Cl₂N₄O₅S

Massenspektrum: m/z = 601/603/605 [M+H]⁺

15 (1.131) 6-Chlor-3-Z-{1-[4-(N-dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-methoxy-phenylamino]-1-(1,2-ethylenedioxyphen-4-yl)-methylen}-2-indolinon
aus den Edukten XVI.1 und XXX

R_F-Wert:0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 90:10:1)

Fp.: 229 °C

20 C₂₉H₂₉ClN₄O₅

Massenspektrum: m/z = 549/551 [M+H]⁺

(1.132) 6-Fluor-3-Z-{1-[4-(N-dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-methoxy-phenylamino]-1-(1,2-ethylenedioxyphen-4-yl)-methylen}-2-indolinon

25 aus den Edukten XVI.7 und XXX

R_F-Wert:0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Fp.: 142 °C

C₂₉H₂₉FN₄O₅

Massenspektrum: m/z = 533 [M+H]⁺

30

(1.133) 6-Fluor-3-Z-[1-(4-{N-(2-dimethylamino-ethyl)-N-methansulfonyl-amino}-3-chlor-phenylamino)-1-(1,2-ethylenedioxyphen-4-yl)-methylen]-2-indolinon

aus den Edukten XVI.7 und XXV.35

R_F-Wert: 0.2 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

5 Fp.: 173 °C

C₂₈H₂₈ClFN₄O₅S

Massenspektrum: m/z = 687/589 [M+H]⁺

Beispiel 2.0

10

3-Z-{1-[4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-phenylamino]-1-(2-pyrazinyl)-methylen}-2-indolinon

0.281 g 1-Acetyl-3-(1-hydroxy-1-(2-pyrazinyl)-methylen-2-indolinon (Edukt X) und
0.416 g Phosphorpentachlorid werden in 10 ml Dioxan 3 Stunden unter Rückfluß
15 erhitzt. Flüchtige Bestandteile werden abdestilliert, der Rückstand in 15 ml Dioxan
aufgenommen und nach Zugabe von 0.415 g N-(Dimethylaminomethylcarbonyl)-N-
methyl-*p*-phenyldiamin (Edukt XXV.1) wiederum 5 Stunden unter Rückfluß
erhitzt. Nach Abkühlen und Zugabe von 50 ml Wasser wird fünfmal mit
Dichlormethan extrahiert. Der aus den über Magnesiumsulfat getrockneten
20 vereinigten organischen Phasen durch Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene
Rückstand wird über eine Kieselgelsäule mit Dichlormethan/Methanol/konz.
Ammoniak = 190:10:1 als Laufmittel chromatographisch gereinigt. Das so
erhaltene Rohprodukt wird mit Diisopropylether verrührt, abgesaugt und bei 80 °C
getrocknet.

25 Ausbeute: 0.07 g (16% der Theorie)

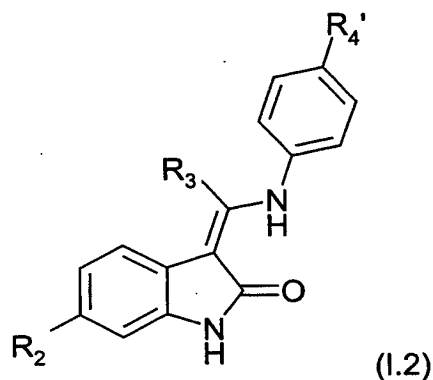
R_F-Wert: 0.2 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 90:10:1)

Fp.: 198-199 °C C₂₄H₂₄N₆O₂

Massenspektrum: m/z = 429 [M+H]⁺; m/z = 427 [M-H]⁻; m/z = 451 [M+Na]⁺

30 Analog Beispiel 2.0 werden aus den jeweils angegebenen Edukten folgende
Verbindungen der allgemeinen Formel I .2 hergestellt:

- 127 -



Bei- spiel	R ₂	R ₃	R ₄ '	Edukt e	Summen- formel	Massen- spektrum	Fp. [°C]	R _f Wert*
2.1	H	1,2- (Methylen- dioxy)-phen- 4-yl-	-N(CH ₃)-CO- CH ₂ -NMe ₂	X.1 XXV.1	C ₂₇ H ₂₆ N ₄ O ₄	471 [M+H] ⁺ 469 [M-H] ⁻ 493 [M+Na] ⁺	221-222	0.3 (A)
2.2	H	1,2- (Methylen- dioxy)-phen- 4-yl-	-CH ₂ -NMe ₂	X.1 XXV.8	C ₂₅ H ₂₃ N ₃ O ₃	414 [M+H] ⁺ 412 [M-H] ⁻ 436 [M+Na] ⁺	221-222	0.4 (A)

*Fließmittelgemische: siehe Liste nach Beispiel 1

Beispiel 3.0

6-Chlor-3-Z-[1-(4-{N-(dimethylaminomethylcarbonyl)-N-methyl-amino}-phenyl-
amino)-1-(4-pyridyl)-methylen]-2-indolinon

0.270 g 1-Acetyl-6-chlor-3-[1-chlor-1-(4-pyridyl)-methylen]-2-indolinon (Edukt XIII.3),
0.232 g N-(Dimethylaminomethylcarbonyl)-N-methyl-*p*-phenylendiamin und 0.40 ml
Triethylamin werden in 10 ml Tetrahydrofuran 15 Stunden unter Rückfluß erhitzt.
Nach dem Abkühlen werden 0.50 ml Piperidin zugesetzt und 2 Stunden bei Raum-
temperatur gerührt. Der durch Abdestillieren der flüchtigen Bestandteile erhaltene

- 128 -

Rückstand wird über eine Kieselgelsäule mit Dichlormethan/Methanol = 9:1 als Laufmittel chromatographisch gereinigt. Das so erhaltene Rohprodukt wird mit Methanol verrührt, abgesaugt und bei 80 °C getrocknet.

Ausbeute: 0.075 g (20% der Theorie)

5 R_f -Wert: 0.3 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 9:1)

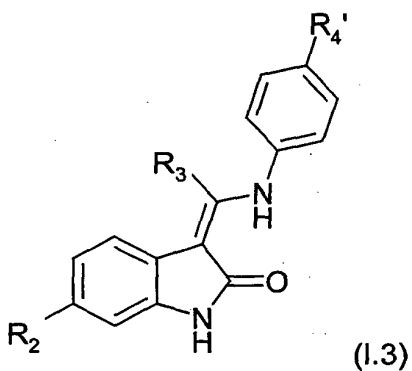
Fp.: 274-276 °C

$C_{25}H_{24}ClN_5O_2$

Massenspektrum: $m/z = 462/464 [M+H]^+$; $m/z = 460/462 [M-H]^-$

10

Analog Beispiel 3.0 werden aus den jeweils angegebenen Edukten folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I.3 hergestellt:



Bei- spiel	R_2	R_3	R_4'	Edukte	Summen- formel	Massen- spektrum	Fp. [°C]	R_f - Wert*
3.1	Cl	4-pyridyl-	$-\text{CH}_2\text{-NMe}_2$	XIII.3 XXV.8	$C_{23}H_{21}ClN_4O$	405/407 [M+H] ⁺ 403/405 [M- H] ⁻	250- 251	0.5 (F)
3.2	Cl	4-pyridyl-	$-\text{N}(\text{SO}_2\text{-}(\text{CH}_2)_2\text{-CH}_3)\text{-}(\text{CH}_2)_2\text{-NMe}_2$	XIII.3 XXV.7	$C_{27}H_{30}ClN_5O_3$ S	540/542 [M+H] ⁺ 538/540 [M- H] ⁻	228- 232	0.3 (G)

- 129 -

3.3	H	5-Methyl- isoxazol-3- yl-	-N(CH ₃)- C(O)CH ₃	XV XXII	C ₂₂ H ₂₀ N ₄ O ₃	388 [M ⁺]	238- 239	0.7 (A)
3.4	H	5-Methyl- isoxazol-3- yl-	-N(SO ₂ -CH ₃)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	XV XXV.6	C ₂₄ H ₂₇ N ₅ O ₄ S	481 [M ⁺]	241- 242	0.3 (A)
3.5	H	3-Methyl- pyrazol-5- yl-	-N(CH ₃)- C(O)CH ₃	XV.1 XXII	C ₂₂ H ₂₁ N ₅ O ₂	388 [M+H] ⁺ 386 [M-H] ⁻ 410 [M+Na] ⁺	195- 196	0.4 (A)
3.6	H	3-Methyl- pyrazol-5- yl-	-N(SO ₂ -CH ₃)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	XV.1 XXV.6	C ₂₄ H ₂₈ N ₆ O ₃ S	480 [M ⁺]	253- 254	0.3 (A)
3.7	Cl	2-Pyrrolyl-	-N(CH ₃)- C(O)CH ₂ - NMe ₂	XIV XXV.1	C ₂₄ H ₂₄ ClN ₅ O ₂	450/452 [M+H] ⁺ 448/450 [M-H] ⁻	270- 272	0.5 (G)
3.8	Cl	2-Pyrrolyl-	-CH ₂ -NMe ₂	XIV XXV.8	C ₂₂ H ₂₁ ClN ₄ O	393/395 [M+H] ⁺ 391/393 [M-H] ⁻	201- 203	0.3 (H)
3.9	Cl	2-Pyrrolyl-	-N(C(O)-CH ₃)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	XIV XXV.3	C ₂₅ H ₂₆ ClN ₅ O ₂	464/462 [M+H] ⁺ 462/464 [M-H] ⁻	240- 243	0.3 (I)
3.10	Cl	2-Pyrrolyl-	-N(SO ₂ - (CH ₂) ₂ -CH ₃)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	XIV XXV.7	C ₂₆ H ₃₀ ClN ₅ O ₃ S	528/530 [M+H] ⁺ 526/528 [M-H] ⁻	203- 205	0.3 (G)

- 130 -

3.11	Cl	1-Benzyl- imidazol-5- yl-	-CH ₂ -NMe ₂	XIII.5 XXV.8	C ₂₈ H ₂₆ ClN ₅ O	482/484 [M-H] ⁻ 506/508 [M+Na] ⁺	270- 272 (Fp. des Hydro- chlorids	0.5 (K)
3.12	Cl	3-Pyridyl-	-CH ₂ -NMe ₂	XIII.2 XXV.8	C ₂₃ H ₂₁ ClN ₄ O	403/405 [M-H] ⁻	205- 208	0.3 (F)
3.13	Cl	3-Pyridyl-	-N(SO ₂ - (CH ₂) ₂ -CH ₃)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	XIII.2 XXV.7	C ₂₇ H ₃₀ ClN ₅ O ₃ S	464/462 [M+H] ⁺	204- 205	0.7 (F)
3.14	Cl	3-Pyridyl-	-N(CH ₃)- C(O)CH ₂ - NMe ₂	XIII.2 XXV.1	C ₂₅ H ₂₄ ClN ₅ O ₂	462/464 [M+H] ⁺	243- 245	0.6 (F)

*Fließmittelgemische: siehe Liste nach Beispiel 1

Beispiel 4.0

5

6-Chlor-3-Z-{1-[4-(pyrrolidin-1-ylmethyl)phenylamino]-1-(benzimidazol-5-yl)-
methylen}-2-indolinon

10

0.184 6-Chlor-3-(1-(4-(pyrrolidin-1-ylmethyl)phenylamino)-1-(3,4-diaminophenyl)-
methylen)-2-indolinon (Edukt XVIII.1), werden in 5 ml Ameisensäure 1 Stunde unter
Rückfluß erhitzt. Der durch Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene Rückstand
wird in Wasser suspendiert, durch Zugabe von Sodalösung alkalisch gestellt und
mit Essigester extrahiert. Die Essigesterphase wird dreimal mit Wasser
gegenextrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Der durch Abdestillieren des
Lösungsmittels erhaltene Rückstand wird mit Diethylether verrührt, abgesaugt, mit
Diethylether gewaschen und bei 80 °C getrocknet.

15

Ausbeute: 0.150 g (80% der Theorie)

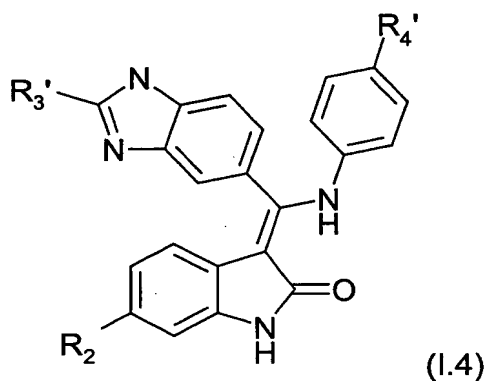
R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 85:15:1.5)

- 131 -

Fp.: 277-279 °C

 $C_{27}H_{24}ClN_5O$ Massenspektrum: $m/z = 468/470 [M-H]^-$

- 5 Analog Beispiel 4.0 werden unter den jeweils angegebenen Reaktionsbedingungen folgende Verbindungen der Allgemeinen Formel I.4 hergestellt:



Bei- spiel	R_2	R_3' Solvens Reaktions- dauer	R_4'	Edukt	Summen- formel	Massen- spektrum	Fp. [°C]	R_f - Wert*
4.1	Cl	CH_3 - Essigsäure 1 h	$-CH_2-$ pyrrolidin-1-yl-	XVIII.1	$C_{28}H_{26}ClN_5O$	484/486 $[M+H]^+$ 482/484 $[M-H]^-$	295-297 (Zerset- zung)	0.5 (B)
4.2	Cl	H- Ameisensäure 1 h	$-N(CH_3)-$ $C(O)CH_2-$ NMe_2	XVIII.2	$C_{27}H_{25}ClN_6O_2$	500/502 $[M]^-$ 501/503 $[M+H]^+$ 499/501 $[M-H]^-$	285-288 (Zerset- zung)	0.3 (B)

- 132 -

4.3	Cl	CH ₃ - Essigsäure 7.5 h	-N(CH ₃)- C(O)CH ₂ - NMe ₂	XVIII.2	C ₂₈ H ₂₇ ClN ₆ O ₂	515/517 [M+H] ⁺ 513/515 [M-H] ⁻	230-235 (Zerset- zung; sintert ab 200)	0.4 (B)
4.4	Cl	H- Ameisensäure 7 h	-C(O)-(1- methyl- piperazin-4-yl)	XVIII	C ₂₈ H ₂₅ ClN ₆ O ₂	515/515 [M+H] ⁺ 511/513 [M-H] ⁻	240-243, sintert 215-220	0.4 (B)
4.5	Cl	H- Ameisensäure 2.5 h	-N(C(O)-CH ₃)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	XVIII.3	C ₂₈ H ₂₇ ClN ₆ O ₂	513/515 [M-H] ⁻	283-287 (Zerset- zung)	0.4 (B)
4.6	Cl	CH ₃ - Essigsäure 7 h	-N(C(O)-CH ₃)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	XVIII.3	C ₂₉ H ₂₉ ClN ₆ O ₂	527/529 [M-H] ⁻	266-268	0.4 (B)
4.7	Cl	H- Ameisensäure 4 h	-N(C(O)-CH ₃)- (CH ₂) ₃ -NMe ₂	XVIII.4	C ₂₉ H ₂₉ ClN ₆ O ₂	529/531 [M+H] ⁺ 527/529 [M-H] ⁻	232-234 (sintert bei 180)	0.3 (L)
4.8	Cl	CH ₃ - Essigsäure 9 h	-N(C(O)-CH ₃)- (CH ₂) ₃ -NMe ₂	XVIII.4	C ₂₉ H ₂₉ ClN ₆ O ₂	543/545 [M+H] ⁺ 541/543 [M-H] ⁻	298-299 (Zersetz- ung)	0.4 (M)
4.9	Cl	CH ₃ - Essigsäure 4.5 h	-C(O)-(1- methyl- piperazin-4-yl)	XVIII	C ₂₉ H ₂₇ ClN ₆ O ₂	527/529 [M+H] ⁺	265-268	0.5 (B)

*Fließmittelgemische: siehe Liste nach Beispiel 1

- 133 -

3-Z-[1-[4-(Dimethylaminomethyl)phenylamino]-1-(benzimidazol-5-yl)methylen]-2-indolinon

0.429 g 3-(1-(4-(Dimethylaminomethyl)phenylamino)-1-(4-amino-3-nitrophenyl)-methylen)-2-indolinon (Edukt XVII.6), werden in 30 ml Ameisensäure unter Zusatz
5 von 0.50 g Raney-Nickel bei Raumtemperatur 3.5 Stunden unter 50 psi Wasserstoffdruck hydriert. Der Katalysator wird abgesaugt, die Lösung eingeeengt und der Rückstand in Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 50:50:1 gelöst. Die Lösung wird durch Kieselgel filtriert, der durch Abdestillieren des Lösungsmittels
10 erhaltene Rückstand wird in Sodalösung aufgenommen und über Nacht gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet, mit Diethylether verrührt, erneut abfiltriert und bei 100 °C getrocknet.

Ausbeute: 0.320 g (78% der Theorie)

R_F-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 80:20:2)

15 Fp.: 273-277 °C (Zersetzung)

C₂₅H₂₃N₅O

Massenspektrum: m/z = 408 [M-H]⁻

Analog Beispiel 5.0 wird folgende Verbindung hergestellt:

20

(5.1) 6-Chlor-3-Z-[1-(4-{N-methansulfonyl-N-(2-dimethylamino-ethyl)-amino}-phenyl-amino)-1-(benzimidazol-5-yl)methylen]-2-indolinon

aus 6-Chlor-3-[1-(4-{N-methansulfonyl-N-(2-dimethylamino-ethyl)-amino}-phenyl-amino)-1-(4-amino-3-nitrophenyl)-methylen]-2-indolinon.

25 R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 85:15:1.5)

Fp: 160 °C (sintert)

C₂₇H₂₇ClN₆O₃S

Massenspektrum: m/z = 551/553 [M+H]⁺; m/z = 549/551 [M-H]⁻

30

Beispiel 6.0

3-Z-[1-(1-Methylpiperidin-4-ylamino)-1-(3-furyl)-methylen]-2-indolinon

4.30 g 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-furyl)-methylen]-2-indolinon (Edukt X.14) und 3.6 g 4-Amino-1-methylpiperidin werden 1.5 Stunden auf 140 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen werden 2 N Salzsäure und Essigester zugegeben und der Ansatz bis zur vollständigen Lösung gerührt. Die wässrige Phase wird abgetrennt, mit konz. Ammoniaklösung alkalisch gestellt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit Eiswasser gewaschen, getrocknet, mit Aceton verrührt, erneut abgesaugt und wiederum getrocknet.

Ausbeute: 0.287 g (5.6% der Theorie)

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 50:10:0.1)

Fp.: 255-260 °C

C₁₉H₂₁N₃O₂

Massenspektrum: m/z = 323 [M]⁺

Analog Beispiel 6.0 werden folgende Verbindungen hergestellt:

(6.1) 3-Z-[1-(1-Methylpiperidin-4-ylamino)-1-(3-thienyl)methylen]-2-indolinon aus 1-Acetyl-3-(1-hydroxy-1-(3-thienyl)-methylen)-2-indolinon (Edukt X.2).

Das Produkt fällt bei der Aufarbeitung als Hydrochlorid aus, welches gewaschen und getrocknet wird.

R_F-Wert: 0.55 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 50:10:0.1)

Fp.: 360 °C

C₁₉H₂₁N₃OS

Massenspektrum: m/z = 339 [M]⁺

(6.2) 3-Z-[1-(1-Methylpiperidin-4-ylamino)-1-(4-imidazolyl)-methylen]-2-indolinon aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-imidazolyl)-methylen]-2-indolinon (Edukt XI.3).

R_F-Wert: 0.18 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. Ammoniak 5:5:1)

Fp.: 274-279 °C

C₁₈H₁₈ClN₃O

- 135 -

Massenspektrum: $m/z = 324$ $[M+H]^+$; $m/z = 322$ $[M-H]^-$

(6.3) 3-Z-[1-(1-Methylpiperidin-4-ylamino)-1-(2-furyl)-methylen]-2-indolinon
aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(2-furyl)-methylen]-2-indolinon

5 R_f -Wert: 0.45 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 50:10:1)

Fp.: 255-260 °C

$C_{19}H_{21}N_3O_2$

Massenspektrum: $m/z = 323$ $[M]^+$

10
Beispiel 7.0

6-Chlor-3-Z-{1-[4-(dimethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(1-methylbenzimidazol-5-yl)-methylen}-2-indolinon

15 0.344 g 6-Chlor-3-[1-chlor-1-(1-methylbenzimidazol-5-yl)-methylen]-2-indolinon
(Edukt XIII.4), 0.195 g 4-(Dimethylaminomethyl)-anilin und 0.513 ml

Ethyl-diisopropylamin werden in 5 ml DMF 6 Stunden bei 100 °C gerührt. Nach
weiterer Zugabe von 0.090 g 4-(Dimethylaminomethyl)-anilin und 0.34 ml Ethyl-
diisopropylamin wird weitere 6 Stunden bei 100 °C gerührt. Nach Abkühlen und

20 Zugabe von Wasser wird der entstandene Niederschlag abgesaugt und mit Wasser
gewaschen. Das so erhaltene Rohprodukt wird über eine Alox-Säule mit Essig-
ester/Methanol = 95:5 als Laufmittel chromatographisch gereinigt. Das Produkt
wird mit eiskaltem Diethylether verrührt, abgesaugt und bei 80 °C getrocknet.

Ausbeute: 0.060 g (13% der Theorie)

25 R_f -Wert: 0.52 (Alox, Ethylacetat/Methanol = 95:5)

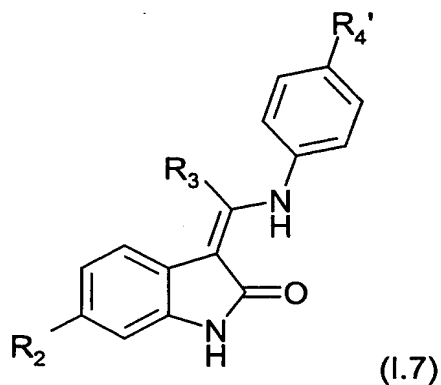
Fp.: 288 °C (Zersetzung)

$C_{26}H_{24}ClN_5O$

Massenspektrum: $m/z = 458/460$ $[M+H]^+$

30 Analog Beispiel 7.0 werden folgende Verbindungen der Allgemeinen Formel I.7
hergestellt:

- 136 -



Bei- spiel	R ₂	R ₃	R ₄ '	Edukte	Summen- formel	Massen- spektrum	Fp. [°C]	R _r Wert*
7.1	Cl	1-Methylbenzimi- dazol-5-yl-	-CO-(1-methyl- piperazin-4-yl)	XIII.4 XXI	C ₂₉ H ₂₇ ClN ₆ O ₂	527/529 [M+H] ⁺	292	0.4 (O)
7.2	Cl	1-Methylbenz- imidazol-5-yl-	-N(CH ₃)- C(O)CH ₂ -NMe ₂	XIII.4 XXV.1	C ₂₈ H ₂₇ ClN ₆ O ₂	515/517 [M+H] ⁺	270	0.41 (O)
7.3	Cl	Pyridazin-4- yl-	-N(CO-Me)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	XIV.1 XXV.3	C ₂₅ H ₂₅ ClN ₆ O ₂	477/479 [M+H] ⁺ 475/477 [M-H] ⁻ 476/478 [M] ⁺	n.d.	0.3 (A)

*Fließmittelgemische: siehe Liste nach Beispiel 1

5

Beispiel 8.0

6-Chlor-3-Z-{1-[4-(ethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-
methylen}-2-indolinon

10

- 137 -

- 0.8 g 1-Acetyl-6-chlor-3-Z-{1-[4-(N-*tert*-butoxycarbonyl-N-ethyl-aminomethyl)-phenylamino]-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-methylen}-2-indolinon (Beispiel 1.17) werden in 7 ml Trifluoressigsäure und 14 ml Dichlormethan 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der nach Abdestillieren der flüchtigen Bestandteile
- 5 erhaltene Rückstand wird mit Diethylether verrieben, der erhaltene Niederschlag abgesaugt und bei 100 °C getrocknet.

Ausbeute: 0.78 g (95% der Theorie)

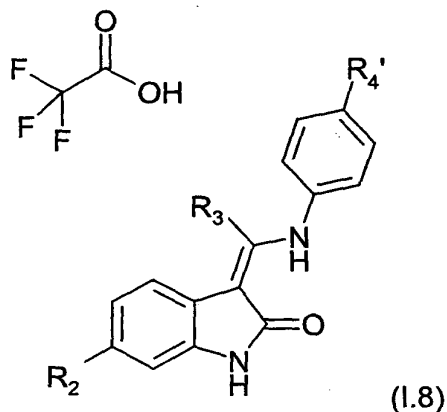
 R_f -Wert: 0.42 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 90:10:1)

Fp.: 248-250 °C

 $C_{25}H_{22}ClN_3O_3 \cdot C_2HF_3O_2$ Massenspektrum: $m/z = 470/472 [M+Na]^+$

Analog Beispiel 8.0 werden folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I.8 hergestellt:

15



Bei- spiel	R_2	R_3	R_4'	Edukt	Summen- formel	Massen- spektrum	Fp. [°C]	R_f Wert*
8.1	Cl	1,2- (Methylen- dioxy)-phen- 4-yl-	-CH ₂ -NHMe	1.18	$C_{24}H_{20}ClN_3O_3 \cdot$ $C_2HF_3O_2$	456/458 [M+Na] ⁺	252-254	0.13 (A)

- 138 -

8.2	Cl	1,2-(Methylen-dioxy)-phen-4-yl-	-CH ₂ -1-piperazinyI	1.19	C ₂₇ H ₂₅ ClN ₄ O ₃ · C ₂ HF ₃ O ₂	489/491 [M+H] ⁺	201	0.32 (A)
8.3	Cl	1,2-(DifluormethyIendioxy)-phen-4-yl-	-CH ₂ -NHMe	1.27	C ₂₄ H ₁₈ ClF ₂ N ₃ O ₃ · C ₂ HF ₃ O ₂	470/472 [M+H] ⁺	267-271	0.1 (C)
8.4	F	1,2-(Ethylen-dioxy)-phen-4-yl-	-CH ₂ -NHEt		C ₂₆ H ₂₄ FN ₃ O ₃ · C ₂ HF ₃ O ₂	468 [M+Na] ⁺	153-154	0.66 (A)
8.5	CO OMe	1,2-(Ethylen-dioxy)-phen-4-yl-	-CH ₂ -NHEt		C ₂₈ H ₂₇ FN ₃ O ₅ · C ₂ HF ₃ O ₂	486 [M+H] ⁺ 484 [M-H] ⁻	266	0.12 (G)
8.6	CO OMe	1,2-(Methylen-dioxy)-phen-4-yl-	-CH ₂ -NHEt		C ₂₇ H ₂₅ FN ₃ O ₅ · C ₂ HF ₃ O ₂	472 [M+H] ⁺	258	0.55 (S)

*Fließmittelgemische: siehe Liste nach Beispiel 1

5

Beispiel 9.0

6-Carboxy-3-Z-{1-[4-(1-methylpiperazin-4-yl-methyl)-phenylamino]-1-(3,4-ethylen-dioxyphenyl)-methylen}-2-indolinon

- 0.36 g 6-Methoxycarbonyl-3-Z-{1-[4-(1-methylpiperazin-4-yl-methyl)-phenylamino]-1-(3,4-ethylen-dioxyphenyl)-methylen}-2-indolinon (Beispiel 1.57) in 5 ml Ethanol werden bei 80 °C mit 1.6 ml 1 molarer Natronlauge versetzt und 2 Stunden bei 80 °C gerührt. Nach Zugabe von 1.6 ml 1 molarer Salzsäure und 2 ml Wasser wird der Ansatz ohne Heizung über Nacht weitergerührt. Der entstandene Niederschlag wird

- 139 -

abgesaugt, hintereinander mit Wasser, wenig Ethanol und zuletzt mit Diethylether gewaschen und anschließend bei 80 °C getrocknet.

Ausbeute: 0.32 g (91% der Theorie)

R_f -Wert: 0.15 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 4:1)

5 $C_{30}H_{30}N_4O_5$

Massenspektrum: $m/z = 527$ $[M+H]^+$; $m/z = 525$ $[M-H]^-$

Beispiel 10.0

10 6-Methylaminocarbonyl-3-Z-{1-[4-(1-methylpiperazin-4-yl-methyl)-phenylamino]-1-(3,4-ethylendioxyphenyl)-methylen}-2-indolinon

0.100 g 6-Carboxy-3-Z-{1-[4-(1-methylpiperazin-4-yl-methyl)-phenylamino]-1-(3,4-ethylendioxyphenyl)-methylen}-2-indolinon, 0.103 g Dimethylamin hydrochlorid, 73
15 mg TBTU, 35 mg HOBT und 0.416 ml Triethylamin werden in 3 ml DMF 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegossen und dreimal mit Dichlormethan/Methanol 19:1 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Ungelöste Bestandteile werden abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur
20 Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mit Diethylether verrieben, abgesaugt und bei 80 °C getrocknet.

Ausbeute: 0.075 g (73% der Theorie)

R_f -Wert: 0.38 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 9:1)

Fp.: 172 °C

25 $C_{31}H_{33}N_5O_4$

Massenspektrum: $m/z = 540$ $[M+H]^+$; $m/z = 538$ $[M-H]^-$

Analog Beispiel 10.0 wird folgende Verbindung hergestellt:

30 (10.1) 6-Dimethylaminocarbonyl-3-Z-{1-[4-(1-methylpiperazin-4-yl-methyl)-phenylamino]-1-(3,4-ethylendioxyphenyl)-methylen}-2-indolinon

- 140 -

unter Verwendung von Dimethylamin hydrochlorid.

R_f -Wert: 0.51 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 9:1)

Fp.: 257 °C

$C_{32}H_{35}N_5O_4$

5 Massenspektrum: $m/z = 554$ $[M+H]^+$; $m/z = 552$ $[M-H]^-$

Beispiel 11

10 6-Fluor-3-Z-{1-[4-(ethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(1-methylbenzimidazol-5-yl)-metylen]-2-indolinon

Eine Lösung von 0.30 g 1-Acetyl-6-fluor-3-[1-methoxy-1-(1-methylbenzimidazol-5-yl)metylen]-2-indolinon (Beispiel XIX) und 0.206 g 4-(*N*-Ethyl-*N*-*tert*-butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin (Beispiel XXV.12) in 5 ml DMF wird 15 Stunden bei 115 °C gerührt. Der durch abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene Rückstand wird in 5 ml Methanol aufgenommen und nach Zugabe von 1 ml 1 M Natronlauge 1 Stunde gerührt. Die Lösung wird durch Zugabe von Ammoniumchloridlösung neutralisiert und anschließend zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 90:10:1 gereinigt. Das so erhaltene Zwischenprodukt wird in 5 ml Dichlormethan gelöst, mit 1 ml Trifluoressigsäure versetzt und 30 Minuten gerührt. Nach Abdestillieren der flüchtigen Bestandteile wird der Rückstand aus Diethylether kristallisiert und anschließend bei 80 °C getrocknet.

25 Ausbeute: 0.143 g (31% der Theorie)

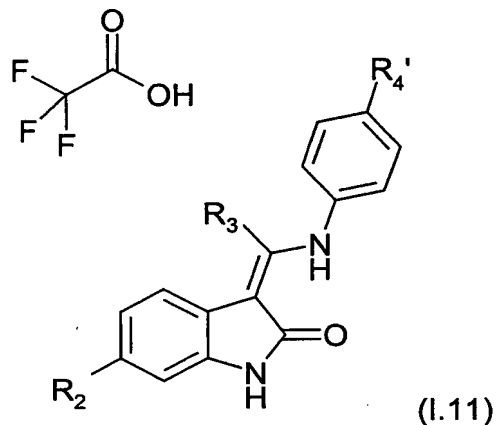
R_f -Wert: 0.2 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniaklösung = 80:20:1)

Fp.: 226-228 °C

$C_{28}H_{24}FN_5O \cdot C_2HF_3O_2$

- 141 -

Analog Beispiel 11.0 werden folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I.11 hergestellt:



Bei- spiel	R ₂	R ₃	R ₄ '	Edukte	Summen- formel	Massen- spektrum	Fp. [°C]	R _r Wert*
11.1	Cl	1,2-(Ethylen- dioxy)-phen- 4-yl-	-CH ₂ -NHMe		C ₂₅ H ₂₂ ClN ₃ O ₃ C ₂ HF ₃ O ₂	446/448 [M-H] ⁻	260 (Zerset- zung)	0.07 (E)
11.2	Cl	1,2-(Ethylen- dioxy)-phen- 4-yl-	-CH ₂ -NH ₂ Et		C ₂₆ H ₂₄ ClN ₃ O ₃ C ₂ HF ₃ O ₂	460/462 [M-H] ⁻	247 (Zerset- zung)	0.11 (E)
11.3	Cl	1,2-(Ethylen- dioxy)-phen- 4-yl-	-CH ₂ -NH ₂ Bu		C ₂₈ H ₂₈ ClN ₃ O ₃ C ₂ HF ₃ O ₂	490/492 [M+H] ⁺	248 (Zerset- zung)	0.38 (E)
11.4	F	1,2-(Ethylen- dioxy)-phen- 4-yl-	-CH ₂ -NHMe		C ₂₅ H ₂₂ FN ₃ O ₃ C ₂ HF ₃ O ₂	430 [M-H] ⁻	125-133	0.6 (P)
11.5	F	1,2-(Ethylen- dioxy)-phen- 4-yl-	-CH ₂ -NH ₂ Bu		C ₂₈ H ₂₈ FN ₃ O ₃ C ₂ HF ₃ O ₂	474 [M+H] ⁺	239-242	0.6 (P)
11.6	F	1,2-(Ethylen- dioxy)-phen- 4-yl-	-CO-(per- hydro-diaze- pin-1-yl)		C ₂₉ H ₂₇ FN ₄ O ₄ C ₂ HF ₃ O ₂	515 [M+H] ⁺	247-253	0.6 (P)

- 142 -

11.7	Cl	1,2-(Ethylen- dioxy)-phen- 4-yl-	-CO-NMe- (CH ₂) ₂ -NHMe		C ₂₈ H ₂₇ ClN ₄ O ₄ C ₂ HF ₃ O ₂	519/521 [M+H] ⁺	185 (Zerset- zung)	0.05 (E)
11.8	F	1,2-(Ethylen- dioxy)-phen- 4-yl-	-CO-(pipe- razin-1-yl)		C ₂₈ H ₂₅ FN ₄ O ₄ C ₂ HF ₃ O ₂	501 [M+H] ⁺	256-263	0.6 (P)
11.9	F	1,2-(Ethylen- dioxy)-phen- 4-yl-	-CO-NMe- (CH ₂) ₂ -NHMe		C ₂₈ H ₂₇ FN ₄ O ₄ C ₂ HF ₃ O ₂	503 [M+H] ⁺	166	0.1 (G)

*Fließmittelgemische: siehe Liste nach Beispiel 1

Beispiel 13

5

Trockenampulle mit 75 mg Wirkstoff pro 10 ml

Zusammensetzung:

10	Wirkstoff	75.0 mg
	Mannitol	50.0 mg
	Wasser für Injektionszwecke	ad 10.0 ml

Herstellung:

- 15 Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 14

20

Trockenampulle mit 35 mg Wirkstoff pro 2 ml

- 143 -

Zusammensetzung:

	Wirkstoff	35.0 mg
	Mannitol	100.0 mg
5	Wasser für Injektionszwecke	ad 2.0 ml

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet.

Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 15

15

Tablette mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

20	(1) Wirkstoff	50.0 mg
	(2) Milchzucker	98.0 mg
	(3) Maisstärke	50.0 mg
	(4) Polyvinylpyrrolidon	15.0 mg
	(5) Magnesiumstearat	<u>2.0 mg</u>
25		215.0 mg

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert.

Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden

30 Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilerbe.

Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

- 145 -

Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

5

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

Beispiel 18

Kapseln mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

15	(1) Wirkstoff	350.0 mg
	(2) Maisstärke getrocknet	46.0 mg
	(3) Milchezucker pulverisiert	30.0 mg
	(4) Magnesiumstearat	<u>4.0 mg</u>
		430.0 mg

20

Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

25 Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 0 abgefüllt.

Beispiel 19

30 Suppositorien mit 100 mg Wirkstoff

- 146 -

1 Zäpfchen enthält:

	Wirkstoff	100.0 mg
	Polyethylenglykol (M.G. 1500)	600.0 mg
	Polyethylenglykol (M.G. 6000)	460.0 mg
5	Polyethylensorbitanmonostearat	<u>840.0 mg</u>
		2 000.0 mg

Herstellung:

Das Polyethylenglykol wird zusammen mit Polyethylensorbitanmonostearat geschmolzen. Bei 40°C wird die gemahlene Wirksubstanz in der Schmelze homogen dispergiert. Es wird auf 38°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen.

15 Analog den vorstehenden Beispielen können folgende Verbindungen hergestellt werden:

- (1) 3-(Z)-{1-[4-(Dimethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(3,4-methylenedioxy-phenyl)-methylen}-6-cyano-2-indolinon
- (2) 3-(Z)-{1-[4-(Diethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(3,4-methylenedioxy-phenyl)-methylen}-6-cyano-2-indolinon
- (3) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methylpiperazin-4-yl-methyl)-phenylamino]-1-(3,4-methylen-dioxyphenyl)-methylen}-6-cyano-2-indolinon
- (4) 3-(Z)-{1-[4-(Ethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-methylen}-6-cyano-2-indolinon
- (5) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{dimethylaminomethyl-carbonyl}-amino)-phenyl-amino]-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-methylen}-6-cyano-2-indolinon
- (6) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{1-methylpiperazin-4-yl-methylcarbonyl}-amino)-phenylamino]-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-methylen}-6-cyano-2-indolinon
- (7) 3-(Z)-{1-[4-(N-Acetyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-amino)-phenylamino]-1-

- 147 -

- (3,4-methylenedioxyphenyl)-methylen}-6-cyano-2-indolinon
- (8) 3-(Z)-{1-[4-(N-Acetyl-N-{3-dimethylamino-propyl}-amino)-phenylamino]-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-methylen}-6-cyano-2-indolinon
- (9) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-aminocarbonyl)-phenylamino]-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-methylen}-6-cyano-2-indolinon
- (10) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methansulfonyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-amino)-phenylamino]-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-methylen}-6-cyano-2-indolinon
- (11) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methylpiperazin-4-yl-carbonylmethyl)-phenylamino]-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-methylen}-6-cyano-2-indolinon
- (12) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{2-dimethylamino-ethyl-carbonyl}-amino)-phenylamino]-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-methylen}-6-cyano-2-indolinon
- (13) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-phenylamino]-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-methylen}-6-cyano-2-indolinon
- (14) 3-(Z)-{1-[4-(Dimethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-cyano-2-indolinon
- (15) 3-(Z)-{1-[4-(Diethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-cyano-2-indolinon
- (16) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methylpiperazin-4-yl-methyl)-phenylamino]-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-cyano-2-indolinon
- (17) 3-(Z)-{1-[4-(Ethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-cyano-2-indolinon
- (18) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{dimethylaminomethyl-carbonyl}-amino)-phenylamino]-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-cyano-2-indolinon
- (19) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{1-methylpiperazin-4-yl-methylcarbonyl}-amino)-phenylamino]-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-cyano-2-indolinon
- (20) 3-(Z)-{1-[4-(N-Acetyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-amino)-phenylamino]-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-cyano-2-indolinon
- (21) 3-(Z)-{1-[4-(N-Acetyl-N-{3-dimethylamino-propyl}-amino)-phenylamino]-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-cyano-2-indolinon
- (22) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-aminocarbonyl)-phenyl-

- amino]-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-cyano-2-indolinon
- (23) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methansulfonyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-amino)-phenyl-amino]-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-cyano-2-indolinon
- (24) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methylpiperazin-4-yl-carbonylmethyl)-phenylamino]-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-cyano-2-indolinon
- (25) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{2-dimethylamino-ethyl-carbonyl}-amino)-phenyl-amino]-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-cyano-2-indolinon
- (26) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-phenylamino]-1-(3,4-ethylenedioxy-phenyl)-methylen}-6-cyano-2-indolinon
- (27) 3-(Z)-{1-[4-(Dimethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(3,4-methylenedioxy-phenyl)-methylen}-6-nitro-2-indolinon
- (28) 3-(Z)-{1-[4-(Diethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(3,4-methylenedioxy-phenyl)-methylen}-6-nitro-2-indolinon
- (29) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methylpiperazin-4-yl-methyl)-phenylamino]-1-(3,4-methylen-dioxyphenyl)-methylen}-6-nitro-2-indolinon
- (30) 3-(Z)-{1-[4-(Ethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-methylen}-6-nitro-2-indolinon
- (31) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{dimethylaminomethyl-carbonyl}-amino)-phenyl-amino]-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-methylen}-6-nitro-2-indolinon
- (32) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{1-methylpiperazin-4-yl-methylcarbonyl}-amino)-phenylamino]-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-methylen}-6-nitro-2-indolinon
- (33) 3-(Z)-{1-[4-(N-Acetyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-amino)-phenylamino]-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-methylen}-6-nitro-2-indolinon
- (34) 3-(Z)-{1-[4-(N-Acetyl-N-{3-dimethylamino-propyl}-amino)-phenylamino]-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-methylen}-6-nitro-2-indolinon
- (35) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-aminocarbonyl)-phenyl-amino]-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-methylen}-6-nitro-2-indolinon
- (36) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methansulfonyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-amino)-phenyl-amino]-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-methylen}-6-nitro-2-indolinon
- (37) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methylpiperazin-4-yl-carbonylmethyl)-phenylamino]-1-(3,4-

- 149 -

- methylenedioxyphenyl)-methylen}-6-nitro-2-indolinon
- (38) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{2-dimethylamino-ethyl-carbonyl}-amino)-phenyl-amino]-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-methylen}-6-nitro-2-indolinon
- (39) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-phenylamino]-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-methylen}-6-nitro-2-indolinon
- (40) 3-(Z)-{1-[4-(Dimethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-nitro-2-indolinon
- (41) 3-(Z)-{1-[4-(Diethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-nitro-2-indolinon
- (42) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methylpiperazin-4-yl-methyl)-phenylamino]-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-nitro-2-indolinon
- (43) 3-(Z)-{1-[4-(Ethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-nitro-2-indolinon
- (44) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{dimethylaminomethyl-carbonyl}-amino)-phenyl-amino]-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-nitro-2-indolinon
- (45) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{1-methylpiperazin-4-yl-methylcarbonyl}-amino)-phenylamino]-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-nitro-2-indolinon
- (46) 3-(Z)-{1-[4-(N-Acetyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-amino)-phenylamino]-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-nitro-2-indolinon
- (47) 3-(Z)-{1-[4-(N-Acetyl-N-{3-dimethylamino-propyl}-amino)-phenylamino]-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-nitro-2-indolinon
- (48) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-aminocarbonyl)-phenyl-amino]-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-nitro-2-indolinon
- (49) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methansulfonyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-amino)-phenyl-amino]-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-nitro-2-indolinon
- (50) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methylpiperazin-4-yl-carbonylmethyl)-phenylamino]-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-nitro-2-indolinon
- (51) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{2-dimethylamino-ethyl-carbonyl}-amino)-phenyl-amino]-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-nitro-2-indolinon
- (52) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-phenylamino]-1-(3,4-ethylenedioxy-

- 150 -

- phenyl)-methylen}-6-nitro-2-indolinon
- (53) 3-(Z)-{1-[4-(Dimethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(2-thienyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (54) 3-(Z)-{1-[4-(Diethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(2-thienyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (55) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methylpiperazin-4-yl-methyl)-phenylamino]-1-(2-thienyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (56) 3-(Z)-{1-[4-(Ethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(2-thienyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (57) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{dimethylaminomethyl-carbonyl}-amino)-phenyl-amino]-1-(2-thienyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (58) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{1-methylpiperazin-4-yl-methylcarbonyl}-amino)-phenylamino]-1-(2-thienyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (59) 3-(Z)-{1-[4-(N-Acetyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-amino)-phenylamino]-1-(2-thienyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (60) 3-(Z)-{1-[4-(N-Acetyl-N-{3-dimethylamino-propyl}-amino)-phenylamino]-1-(2-thienyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (61) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-aminocarbonyl)-phenyl-amino]-1-(2-thienyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (62) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methansulfonyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-amino)-phenyl-amino]-1-(2-thienyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (63) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methylpiperazin-4-yl-carbonylmethyl)-phenylamino]-1-(2-thienyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (64) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{2-dimethylamino-ethyl-carbonyl}-amino)-phenyl-amino]-1-(2-thienyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (65) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-phenylamino]-1-(2-thienyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (66) 3-(Z)-{1-[4-(Dimethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(3-thienyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (67) 3-(Z)-{1-[4-(Diethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(3-thienyl)-methylen}-6-

- 151 -

- methoxycarbonyl-2-indolinon
- (68) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methylpiperazin-4-yl-methyl)-phenylamino]-1-(3-thienyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (69) 3-(Z)-{1-[4-(Ethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(3-thienyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (70) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{dimethylaminomethyl-carbonyl}-amino)-phenylamino]-1-(3-thienyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (71) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{1-methylpiperazin-4-yl-methylcarbonyl}-amino)-phenylamino]-1-(3-thienyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (72) 3-(Z)-{1-[4-(N-Acetyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-amino)-phenylamino]-1-(3-thienyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (73) 3-(Z)-{1-[4-(N-Acetyl-N-{3-dimethylamino-propyl}-amino)-phenylamino]-1-(3-thienyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (74) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-aminocarbonyl)-phenylamino]-1-(3-thienyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (75) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methansulfonyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-amino)-phenylamino]-1-(3-thienyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (76) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methylpiperazin-4-yl-carbonylmethyl)-phenylamino]-1-(3-thienyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (77) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{2-dimethylamino-ethyl-carbonyl}-amino)-phenylamino]-1-(3-thienyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (78) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-phenylamino]-1-(3-thienyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (79) 3-(Z)-{1-[4-(Dimethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-methylen}-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (80) 3-(Z)-{1-[4-(Diethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-methylen}-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (81) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methylpiperazin-4-yl-methyl)-phenylamino]-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-methylen}-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (82) 3-(Z)-{1-[4-(Ethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-

- 152 -

- methylen}-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (83) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{dimethylaminomethyl-carbonyl}-amino)-phenyl-amino]-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-methylen}-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (84) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{1-methylpiperazin-4-yl-methylcarbonyl}-amino)-phenylamino]-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-methylen}-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (85) 3-(Z)-{1-[4-(N-Acetyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-amino)-phenylamino]-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-methylen}-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (86) 3-(Z)-{1-[4-(N-Acetyl-N-{3-dimethylamino-propyl}-amino)-phenylamino]-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-methylen}-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (87) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-aminocarbonyl)-phenyl-amino]-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-methylen}-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (88) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methansulfonyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-amino)-phenyl-amino]-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-methylen}-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (89) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methylpiperazin-4-yl-carbonylmethyl)-phenylamino]-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-methylen}-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (90) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{2-dimethylamino-ethyl-carbonyl}-amino)-phenyl-amino]-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-methylen}-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (91) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-phenylamino]-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-methylen}-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (92) 3-(Z)-{1-[4-(Dimethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (93) 3-(Z)-{1-[4-(Diethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (94) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methylpiperazin-4-yl-methyl)-phenylamino]-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

- 153 -

- (95) 3-(Z)-{1-[4-(Ethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(3,4-ethylendioxyphenyl)-methylen}-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (96) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{dimethylaminomethyl-carbonyl}-amino)-phenyl-amino]-1-(3,4-ethylendioxyphenyl)-methylen}-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (97) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{1-methylpiperazin-4-yl-methylcarbonyl}-amino)-phenylamino]-1-(3,4-ethylendioxyphenyl)-methylen}-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (98) 3-(Z)-{1-[4-(N-Acetyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-amino)-phenylamino]-1-(3,4-ethylendioxyphenyl)-methylen}-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (99) 3-(Z)-{1-[4-(N-Acetyl-N-{3-dimethylamino-propyl}-amino)-phenylamino]-1-(3,4-ethylendioxyphenyl)-methylen}-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (100) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-aminocarbonyl)-phenyl-amino]-1-(3,4-ethylendioxyphenyl)-methylen}-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (101) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methansulfonyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-amino)-phenyl-amino]-1-(3,4-ethylendioxyphenyl)-methylen}-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (102) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methylpiperazin-4-yl-carbonylmethyl)-phenylamino]-1-(3,4-ethylendioxyphenyl)-methylen}-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (103) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{2-dimethylamino-ethyl-carbonyl}-amino)-phenyl-amino]-1-(3,4-ethylendioxyphenyl)-methylen}-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (104) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-phenylamino]-1-(3,4-ethylendioxy-phenyl)-methylen}-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (105) 3-(Z)-{1-[4-(Dimethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(chinoxalin-6-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (106) 3-(Z)-{1-[4-(Diethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(chinoxalin-6-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (107) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methylpiperazin-4-yl-methyl)-phenylamino]-1-(chinoxalin-6-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (108) 3-(Z)-{1-[4-(Ethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(chinoxalin-6-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (109) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{dimethylaminomethyl-carbonyl}-amino)-

- 154 -

- phenylamino]-1-(chinoxalin-6-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (110) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{1-methylpiperazin-4-yl-methylcarbonyl}-amino)-phenylamino]-1-(chinoxalin-6-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (111) 3-(Z)-{1-[4-(N-Acetyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-amino)-phenylamino]-1-(chinoxalin-6-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (112) 3-(Z)-{1-[4-(N-Acetyl-N-{3-dimethylamino-propyl}-amino)-phenylamino]-1-(chinoxalin-6-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (113) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-aminocarbonyl)-phenylamino]-1-(chinoxalin-6-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (114) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methansulfonyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-amino)-phenylamino]-1-(chinoxalin-6-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (115) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methylpiperazin-4-yl-carbonylmethyl)-phenylamino]-1-(chinoxalin-6-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (116) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{2-dimethylamino-ethyl-carbonyl}-amino)-phenylamino]-1-(chinoxalin-6-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (117) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-phenylamino]-1-(chinoxalin-6-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (118) 3-(Z)-{1-[4-(Dimethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(chinoxalin-6-yl)-methylen}-6-fluor-2-indolinon
- (119) 3-(Z)-{1-[4-(Diethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(chinoxalin-6-yl)-methylen}-6-fluor-2-indolinon
- (120) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methylpiperazin-4-yl-methyl)-phenylamino]-1-(chinoxalin-6-yl)-methylen}-6-fluor-2-indolinon
- (121) 3-(Z)-{1-[4-(Ethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(chinoxalin-6-yl)-methylen}-6-fluor-2-indolinon
- (122) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{dimethylaminomethyl-carbonyl}-amino)-phenylamino]-1-(chinoxalin-6-yl)-methylen}-6-fluor-2-indolinon
- (123) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{1-methylpiperazin-4-yl-methylcarbonyl}-amino)-phenylamino]-1-(chinoxalin-6-yl)-methylen}-6-fluor-2-indolinon
- (124) 3-(Z)-{1-[4-(N-Acetyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-amino)-phenylamino]-1-

- 155 -

- (chinoxalin-6-yl)-methylen}-6-fluor-2-indolinon
- (125) 3-(Z)-{1-[4-(N-Acetyl-N-{3-dimethylamino-propyl}-amino)-phenylamino]-1-(chinoxalin-6-yl)-methylen}-6-fluor-2-indolinon
- (126) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-aminocarbonyl)-phenylamino]-1-(chinoxalin-6-yl)-methylen}-6-fluor-2-indolinon
- (127) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methansulfonyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-amino)-phenylamino]-1-(chinoxalin-6-yl)-methylen}-6-fluor-2-indolinon
- (128) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methylpiperazin-4-yl-carbonylmethyl)-phenylamino]-1-(chinoxalin-6-yl)-methylen}-6-fluor-2-indolinon
- (129) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{2-dimethylamino-ethyl-carbonyl}-amino)-phenylamino]-1-(chinoxalin-6-yl)-methylen}-6-fluor-2-indolinon
- (130) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-phenylamino]-1-(chinoxalin-6-yl)-methylen}-6-fluor-2-indolinon
- (131) 3-(Z)-{1-[4-(Diethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(chinoxalin-6-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (132) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methylpiperazin-4-yl-methyl)-phenylamino]-1-(chinoxalin-6-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (133) 3-(Z)-{1-[4-(Ethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(chinoxalin-6-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (134) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{dimethylaminomethyl-carbonyl}-amino)-phenylamino]-1-(chinoxalin-6-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (135) 3-(Z)-{1-[4-(N-Acetyl-N-{3-dimethylamino-propyl}-amino)-phenylamino]-1-(chinoxalin-6-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (136) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-aminocarbonyl)-phenylamino]-1-(chinoxalin-6-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (137) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methylpiperazin-4-yl-carbonylmethyl)-phenylamino]-1-(chinoxalin-6-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (138) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{2-dimethylamino-ethyl-carbonyl}-amino)-phenylamino]-1-(chinoxalin-6-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (139) 3-(Z)-{1-[4-(Dimethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(benzo[1,4]dioxin-6-yl)-

- 156 -

- methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (140) 3-(Z)-{1-[4-(Diethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(benzo[1,4]dioxin-6-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (141) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methylpiperazin-4-yl-methyl)-phenylamino]-1-(benzo[1,4]dioxin-6-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (142) 3-(Z)-{1-[4-(Ethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(benzo[1,4]dioxin-6-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (143) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{dimethylaminomethyl-carbonyl}-amino)-phenylamino]-1-(benzo[1,4]dioxin-6-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (144) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{1-methylpiperazin-4-yl-methylcarbonyl}-amino)-phenylamino]-1-(benzo[1,4]dioxin-6-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (145) 3-(Z)-{1-[4-(N-Acetyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-amino)-phenylamino]-1-(benzo[1,4]dioxin-6-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (146) 3-(Z)-{1-[4-(N-Acetyl-N-{3-dimethylamino-propyl}-amino)-phenylamino]-1-(benzo[1,4]dioxin-6-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (147) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-aminocarbonyl)-phenylamino]-1-(benzo[1,4]dioxin-6-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (148) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methansulfonyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-amino)-phenylamino]-1-(benzo[1,4]dioxin-6-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (149) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methylpiperazin-4-yl-carbonylmethyl)-phenylamino]-1-(benzo[1,4]dioxin-6-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (150) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{2-dimethylamino-ethyl-carbonyl}-amino)-phenylamino]-1-(benzo[1,4]dioxin-6-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (151) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-phenylamino]-1-(benzo[1,4]dioxin-6-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (152) 3-(Z)-{1-[4-(Dimethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(benzo[1,4]dioxin-6-yl)-methylen}-6-fluor-2-indolinon
- (153) 3-(Z)-{1-[4-(Diethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(benzo[1,4]dioxin-6-yl)-methylen}-6-fluor-2-indolinon

- 157 -

- (154) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methylpiperazin-4-yl-methyl)-phenylamino]-1-(benzo[1,4]dioxin-6-yl)-methylen}-6-fluor-2-indolinon
- (155) 3-(Z)-{1-[4-(Ethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(benzo[1,4]dioxin-6-yl)-methylen}-6-fluor-2-indolinon
- (156) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{dimethylaminomethyl-carbonyl}-amino)-phenylamino]-1-(benzo[1,4]dioxin-6-yl)-methylen}-6-fluor-2-indolinon
- (157) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{1-methylpiperazin-4-yl-methylcarbonyl}-amino)-phenylamino]-1-(benzo[1,4]dioxin-6-yl)-methylen}-6-fluor-2-indolinon
- (158) 3-(Z)-{1-[4-(N-Acetyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-amino)-phenylamino]-1-(benzo[1,4]dioxin-6-yl)-methylen}-6-fluor-2-indolinon
- (159) 3-(Z)-{1-[4-(N-Acetyl-N-{3-dimethylamino-propyl}-amino)-phenylamino]-1-(benzo[1,4]dioxin-6-yl)-methylen}-6-fluor-2-indolinon
- (160) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-aminocarbonyl)-phenylamino]-1-(benzo[1,4]dioxin-6-yl)-methylen}-6-fluor-2-indolinon
- (161) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methansulfonyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-amino)-phenylamino]-1-(benzo[1,4]dioxin-6-yl)-methylen}-6-fluor-2-indolinon
- (162) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methylpiperazin-4-yl-carbonylmethyl)-phenylamino]-1-(benzo[1,4]dioxin-6-yl)-methylen}-6-fluor-2-indolinon
- (163) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{2-dimethylamino-ethyl-carbonyl}-amino)-phenylamino]-1-(benzo[1,4]dioxin-6-yl)-methylen}-6-fluor-2-indolinon
- (164) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-phenylamino]-1-(benzo[1,4]dioxin-6-yl)-methylen}-6-fluor-2-indolinon
- (165) 3-(Z)-{1-[4-(Dimethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(benzo[1,4]dioxin-6-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (166) 3-(Z)-{1-[4-(Diethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(benzo[1,4]dioxin-6-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (167) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methylpiperazin-4-yl-methyl)-phenylamino]-1-(benzo[1,4]dioxin-6-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (168) 3-(Z)-{1-[4-(Ethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(benzo[1,4]dioxin-6-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon

- 158 -

- (169) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{dimethylaminomethyl-carbonyl}-amino)-phenyl-amino]-1-(benzo[1,4]dioxin-6-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (170) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{1-methylpiperazin-4-yl-methylcarbonyl}-amino)-phenylamino]-1-(benzo[1,4]dioxin-6-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (171) 3-(Z)-{1-[4-(N-Acetyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-amino)-phenylamino]-1-(benzo[1,4]dioxin-6-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (172) 3-(Z)-{1-[4-(N-Acetyl-N-{3-dimethylamino-propyl}-amino)-phenylamino]-1-(benzo[1,4]dioxin-6-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (173) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-aminocarbonyl)-phenylamino]-1-(benzo[1,4]dioxin-6-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (174) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methansulfonyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-amino)-phenylamino]-1-(benzo[1,4]dioxin-6-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (175) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methylpiperazin-4-yl-carbonylmethyl)-phenylamino]-1-(benzo[1,4]dioxin-6-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (176) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{2-dimethylamino-ethyl-carbonyl}-amino)-phenyl-amino]-1-(benzo[1,4]dioxin-6-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (177) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-phenylamino]-1-(benzo[1,4]dioxin-6-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (178) 3-(Z)-{1-[4-(Dimethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(3-methyl-benzoxazol-2-on-6-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (179) 3-(Z)-{1-[4-(Diethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(3-methyl-benzoxazol-2-on-6-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (180) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methylpiperazin-4-yl-methyl)-phenylamino]-1-(3-methyl-benzoxazol-2-on-6-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (181) 3-(Z)-{1-[4-(Ethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(3-methyl-benzoxazol-2-on-6-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (182) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{dimethylaminomethyl-carbonyl}-amino)-phenyl-amino]-1-(3-methyl-benzoxazol-2-on-6-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (183) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{1-methylpiperazin-4-yl-methylcarbonyl}-amino)-phenylamino]-1-(3-methyl-benzoxazol-2-on-6-yl)-methylen}-6-chlor-2-

- 159 -

indolinon

- (184) 3-(Z)-{1-[4-(N-Acetyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-amino)-phenylamino]-1-(3-methyl-benzoxazol-2-on-6-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (184) 3-(Z)-{1-[4-(N-Acetyl-N-{3-dimethylamino-propyl}-amino)-phenylamino]-1-(3-methyl-benzoxazol-2-on-6-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (185) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-aminocarbonyl)-phenylamino]-1-(3-methyl-benzoxazol-2-on-6-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (186) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methansulfonyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-amino)-phenylamino]-1-(3-methyl-benzoxazol-2-on-6-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (187) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methylpiperazin-4-yl-carbonylmethyl)-phenylamino]-1-(3-methyl-benzoxazol-2-on-6-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (188) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{2-dimethylamino-ethyl-carbonyl}-amino)-phenylamino]-1-(3-methyl-benzoxazol-2-on-6-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (189) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-phenylamino]-1-(3-methyl-benzoxazol-2-on-6-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (190) 3-(Z)-{1-[4-(Dimethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(benzoxazol-2-on-6-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (191) 3-(Z)-{1-[4-(Diethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(benzoxazol-2-on-6-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (192) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methylpiperazin-4-yl-methyl)-phenylamino]-1-(benzoxazol-2-on-6-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (193) 3-(Z)-{1-[4-(Ethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(benzoxazol-2-on-6-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (194) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{dimethylaminomethyl-carbonyl}-amino)-phenylamino]-1-(benzoxazol-2-on-6-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (195) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{1-methylpiperazin-4-yl-methylcarbonyl}-amino)-phenylamino]-1-(benzoxazol-2-on-6-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (196) 3-(Z)-{1-[4-(N-Acetyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-amino)-phenylamino]-1-(benzoxazol-2-on-6-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (197) 3-(Z)-{1-[4-(N-Acetyl-N-{3-dimethylamino-propyl}-amino)-phenylamino]-1-

- 160 -

- (benzoxazol-2-on-6-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (198) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-aminocarbonyl)-phenylamino]-1-(benzoxazol-2-on-6-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (199) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methansulfonyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-amino)-phenylamino]-1-(benzoxazol-2-on-6-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (200) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methylpiperazin-4-yl-carbonylmethyl)-phenylamino]-1-(benzoxazol-2-on-6-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (201) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{2-dimethylamino-ethyl-carbonyl}-amino)-phenylamino]-1-(benzoxazol-2-on-6-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (202) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methylimidazol-2-yl)-phenylamino]-1-(benzoxazol-2-on-6-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (203) 3-(Z)-{1-[4-(Dimethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(benzoxazol-2-on-5-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (204) 3-(Z)-{1-[4-(Diethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(benzoxazol-2-on-5-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (205) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methylpiperazin-4-yl-methyl)-phenylamino]-1-(benzoxazol-2-on-5-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (206) 3-(Z)-{1-[4-(Ethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(benzoxazol-2-on-5-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (207) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{dimethylaminomethyl-carbonyl}-amino)-phenylamino]-1-(benzoxazol-2-on-5-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (208) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{1-methylpiperazin-4-yl-methylcarbonyl}-amino)-phenylamino]-1-(benzoxazol-2-on-5-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (209) 3-(Z)-{1-[4-(N-Acetyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-amino)-phenylamino]-1-(benzoxazol-2-on-5-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (210) 3-(Z)-{1-[4-(N-Acetyl-N-{3-dimethylamino-propyl}-amino)-phenylamino]-1-(benzoxazol-2-on-5-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (211) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-aminocarbonyl)-phenylamino]-1-(benzoxazol-2-on-5-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (212) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methansulfonyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-amino)-phenyl-

- amino]-1-(benzoxazol-2-on-5-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (213) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methylpiperazin-4-yl-carbonylmethyl)-phenylamino]-1-(benzoxazol-2-on-5-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (214) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{2-dimethylamino-ethyl-carbonyl}-amino)-phenylamino]-1-(benzoxazol-2-on-5-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (215) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-phenylamino]-1-(benzoxazol-2-on-5-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (216) 3-(Z)-{1-[4-(Dimethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(chinolin-7-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (217) 3-(Z)-{1-[4-(Diethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(chinolin-7-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (218) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methylpiperazin-4-yl-methyl)-phenylamino]-1-(chinolin-7-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (219) 3-(Z)-{1-[4-(Ethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(chinolin-7-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (220) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{dimethylaminomethyl-carbonyl}-amino)-phenylamino]-1-(chinolin-7-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (221) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{1-methylpiperazin-4-yl-methylcarbonyl}-amino)-phenylamino]-1-(chinolin-7-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (222) 3-(Z)-{1-[4-(N-Acetyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-amino)-phenylamino]-1-(chinolin-7-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (223) 3-(Z)-{1-[4-(N-Acetyl-N-{3-dimethylamino-propyl}-amino)-phenylamino]-1-(chinolin-7-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (224) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-aminocarbonyl)-phenylamino]-1-(chinolin-7-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (225) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methansulfonyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-amino)-phenylamino]-1-(chinolin-7-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (226) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methylpiperazin-4-yl-carbonylmethyl)-phenylamino]-1-(chinolin-7-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (227) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{2-dimethylamino-ethyl-carbonyl}-amino)-phenyl-

- 162 -

- amino]-1-(chinolin-7-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (228) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-phenylamino]-1-(chinolin-7-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (229) 3-(Z)-{1-[4-(Dimethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(chinolin-6-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (230) 3-(Z)-{1-[4-(Diethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(chinolin-6-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (231) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methylpiperazin-4-yl-methyl)-phenylamino]-1-(chinolin-6-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (232) 3-(Z)-{1-[4-(Ethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(chinolin-6-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (233) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{dimethylaminomethyl-carbonyl}-amino)-phenylamino]-1-(chinolin-6-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (234) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{1-methylpiperazin-4-yl-methylcarbonyl}-amino)-phenylamino]-1-(chinolin-6-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (235) 3-(Z)-{1-[4-(N-Acetyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-amino)-phenylamino]-1-(chinolin-6-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (236) 3-(Z)-{1-[4-(N-Acetyl-N-{3-dimethylamino-propyl}-amino)-phenylamino]-1-(chinolin-6-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (237) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-aminocarbonyl)-phenylamino]-1-(chinolin-6-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (238) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methansulfonyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-amino)-phenylamino]-1-(chinolin-6-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (239) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methylpiperazin-4-yl-carbonylmethyl)-phenylamino]-1-(chinolin-6-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (240) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{2-dimethylamino-ethyl-carbonyl}-amino)-phenylamino]-1-(chinolin-6-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (241) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-phenylamino]-1-(chinolin-6-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (242) 3-(Z)-{1-[4-(Dimethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(benzothiazol-5-yl)-

- 163 -

- methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (243) 3-(Z)-{1-[4-(Diethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(benzothiazol-5-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (244) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methylpiperazin-4-yl-methyl)-phenylamino]-1-(benzothiazol-5-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (245) 3-(Z)-{1-[4-(Ethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(benzothiazol-5-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (246) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{dimethylaminomethyl-carbonyl}-amino)-phenyl-amino]-1-(benzothiazol-5-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (247) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{1-methylpiperazin-4-yl-methylcarbonyl}-amino)-phenylamino]-1-(benzothiazol-5-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (248) 3-(Z)-{1-[4-(N-Acetyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-amino)-phenylamino]-1-(benzothiazol-5-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (249) 3-(Z)-{1-[4-(N-Acetyl-N-{3-dimethylamino-propyl}-amino)-phenylamino]-1-(benzothiazol-5-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (250) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-aminocarbonyl)-phenyl-amino]-1-(benzothiazol-5-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (251) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methansulfonyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-amino)-phenyl-amino]-1-(benzothiazol-5-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (252) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methylpiperazin-4-yl-carbonylmethyl)-phenylamino]-1-(benzothiazol-5-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (253) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{2-dimethylamino-ethyl-carbonyl}-amino)-phenyl-amino]-1-(benzothiazol-5-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (254) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methylimidazol-2-yl)-phenylamino]-1-(benzothiazol-5-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (255) 3-(Z)-{1-[4-(Dimethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(benzothiazol-6-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (256) 3-(Z)-{1-[4-(Diethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(benzothiazol-6-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

- 164 -

- (257) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methylpiperazin-4-yl-methyl)-phenylamino]-1-(benzothiazol-6-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (258) 3-(Z)-{1-[4-(Ethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(benzothiazol-6-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (259) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{dimethylaminomethyl-carbonyl}-amino)-phenylamino]-1-(benzothiazol-6-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (260) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{1-methylpiperazin-4-yl-methylcarbonyl}-amino)-phenylamino]-1-(benzothiazol-6-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (261) 3-(Z)-{1-[4-(N-Acetyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-amino)-phenylamino]-1-(benzothiazol-6-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (262) 3-(Z)-{1-[4-(N-Acetyl-N-{3-dimethylamino-propyl}-amino)-phenylamino]-1-(benzothiazol-6-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (263) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-aminocarbonyl)-phenylamino]-1-(benzothiazol-6-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (264) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methansulfonyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-amino)-phenylamino]-1-(benzothiazol-6-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (265) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methylpiperazin-4-yl-carbonylmethyl)-phenylamino]-1-(benzothiazol-6-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (266) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{2-dimethylamino-ethyl-carbonyl}-amino)-phenylamino]-1-(benzothiazol-6-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (267) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methylimidazol-2-yl)-phenylamino]-1-(benzothiazol-6-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (268) 3-(Z)-{1-[4-(Dimethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(indol-5-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (269) 3-(Z)-{1-[4-(Diethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(indol-5-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (270) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methylpiperazin-4-yl-methyl)-phenylamino]-1-(indol-5-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (271) 3-(Z)-{1-[4-(Ethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(indol-5-yl)-methylen}-6-

- 165 -

methoxycarbonyl-2-indolinon

- (272) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{dimethylaminomethyl-carbonyl}-amino)-phenyl-amino]-1-(indol-5-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (273) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{1-methylpiperazin-4-yl-methylcarbonyl}-amino)-phenylamino]-1-(indol-5-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (274) 3-(Z)-{1-[4-(N-Acetyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-amino)-phenylamino]-1-(indol-5-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (275) 3-(Z)-{1-[4-(N-Acetyl-N-{3-dimethylamino-propyl}-amino)-phenylamino]-1-(indol-5-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (276) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-aminocarbonyl)-phenyl-amino]-1-(indol-5-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (277) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methansulfonyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-amino)-phenyl-amino]-1-(indol-5-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (278) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methylpiperazin-4-yl-carbonylmethyl)-phenylamino]-1-(indol-5-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (279) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{2-dimethylamino-ethyl-carbonyl}-amino)-phenyl-amino]-1-(indol-5-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (280) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-phenylamino]-1-(indol-5-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (281) 3-(Z)-{1-[4-(Dimethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(phthalazin-6-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (282) 3-(Z)-{1-[4-(Diethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(phthalazin-6-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (283) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methylpiperazin-4-yl-methyl)-phenylamino]-1-(phthalazin-6-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (284) 3-(Z)-{1-[4-(Ethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(phthalazin-6-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (285) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{dimethylaminomethyl-carbonyl}-amino)-phenyl-amino]-1-(phthalazin-6-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (286) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{1-methylpiperazin-4-yl-methylcarbonyl}-amino)-

- phenylamino]-1-(phthalazin-6-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (287) 3-(Z)-{1-[4-(N-Acetyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-amino)-phenylamino]-1-(phthalazin-6-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (288) 3-(Z)-{1-[4-(N-Acetyl-N-{3-dimethylamino-propyl}-amino)-phenylamino]-1-(phthalazin-6-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (289) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-aminocarbonyl)-phenylamino]-1-(phthalazin-6-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (290) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methansulfonyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-amino)-phenylamino]-1-(phthalazin-6-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (291) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methylpiperazin-4-yl-carbonylmethyl)-phenylamino]-1-(phthalazin-6-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (292) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{2-dimethylamino-ethyl-carbonyl}-amino)-phenylamino]-1-(phthalazin-6-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (293) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-phenylamino]-1-(phthalazin-6-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (294) 3-(Z)-{1-[4-(Dimethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(4-methyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (295) 3-(Z)-{1-[4-(Diethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(4-methyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (296) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methylpiperazin-4-yl-methyl)-phenylamino]-1-(4-methyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (297) 3-(Z)-{1-[4-(Ethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(4-methyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (298) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{dimethylaminomethyl-carbonyl}-amino)-phenylamino]-1-(4-methyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (299) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{1-methylpiperazin-4-yl-methylcarbonyl}-amino)-phenylamino]-1-(4-methyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (300) 3-(Z)-{1-[4-(N-Acetyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-amino)-phenylamino]-1-(4-

- 167 -

- methyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-7-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (301) 3-(Z)-{1-[4-(N-Acetyl-N-{3-dimethylamino-propyl}-amino)-phenylamino]-1-(4-methyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-7-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (302) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-aminocarbonyl)-phenyl-amino]-1-(4-methyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-7-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (303) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methansulfonyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-amino)-phenyl-amino]-1-(4-methyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-7-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (304) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methylpiperazin-4-yl-carbonylmethyl)-phenylamino]-1-(4-methyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-7-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (305) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{2-dimethylamino-ethyl-carbonyl}-amino)-phenyl-amino]-1-(4-methyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-7-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (306) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-phenylamino]-1-(4-methyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-7-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (307) 3-(Z)-{1-[4-(Dimethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(4-pyridyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (308) 3-(Z)-{1-[4-(Diethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(4-pyridyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (309) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methylpiperazin-4-yl-methyl)-phenylamino]-1-(4-pyridyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (310) 3-(Z)-{1-[4-(Ethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(4-pyridyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (311) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{dimethylaminomethyl-carbonyl}-amino)-phenyl-amino]-1-(4-pyridyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (312) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{1-methylpiperazin-4-yl-methylcarbonyl}-amino)-phenylamino]-1-(4-pyridyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (313) 3-(Z)-{1-[4-(N-Acetyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-amino)-phenylamino]-1-(4-pyridyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

- 168 -

- (314) 3-(Z)-{1-[4-(N-Acetyl-N-{3-dimethylamino-propyl}-amino)-phenylamino]-1-(4-pyridyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (315) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-aminocarbonyl)-phenylamino]-1-(4-pyridyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (316) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methansulfonyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-amino)-phenylamino]-1-(4-pyridyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (317) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methylpiperazin-4-yl-carbonylmethyl)-phenylamino]-1-(4-pyridyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (318) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{2-dimethylamino-ethyl-carbonyl}-amino)-phenylamino]-1-(4-pyridyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (319) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-phenylamino]-1-(4-pyridyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (320) 3-(Z)-{1-[4-(Dimethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(3-pyridyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (321) 3-(Z)-{1-[4-(Diethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(3-pyridyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (322) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methylpiperazin-4-yl-methyl)-phenylamino]-1-(3-pyridyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (323) 3-(Z)-{1-[4-(Ethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(3-pyridyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (324) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{dimethylaminomethyl-carbonyl}-amino)-phenylamino]-1-(3-pyridyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (325) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{1-methylpiperazin-4-yl-methylcarbonyl}-amino)-phenylamino]-1-(3-pyridyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (326) 3-(Z)-{1-[4-(N-Acetyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-amino)-phenylamino]-1-(3-pyridyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (327) 3-(Z)-{1-[4-(N-Acetyl-N-{3-dimethylamino-propyl}-amino)-phenylamino]-1-(3-pyridyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (328) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-aminocarbonyl)-phenylamino]-1-(3-pyridyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

- 169 -

- (329) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methansulfonyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-amino)-phenyl-amino]-1-(3-pyridyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (330) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methylpiperazin-4-yl-carbonylmethyl)-phenylamino]-1-(3-pyridyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (331) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{2-dimethylamino-ethyl-carbonyl}-amino)-phenyl-amino]-1-(3-pyridyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (332) 3-(Z)-{1-[4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-phenylamino]-1-(3-pyridyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (333) 3-(Z)-{1-[3-Fluor-4-(N-methyl-N-{dimethylaminomethyl-carbonyl}-amino)-phenylamino]-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (334) 3-(Z)-{1-[3-Fluor-4-(N-methyl-N-{dimethylaminomethyl-carbonyl}-amino)-phenylamino]-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (335) 3-(Z)-{1-[3-Fluor-4-(N-methyl-N-{dimethylaminomethyl-carbonyl}-amino)-phenylamino]-1-(3,4-ethylendioxyphenyl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (336) 3-(Z)-{1-[3-Fluor-4-(N-methyl-N-{dimethylaminomethyl-carbonyl}-amino)-phenylamino]-1-(3,4-ethylendioxyphenyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (337) 3-(Z)-{1-[3-Fluor-4-(N-methyl-N-{dimethylaminomethyl-carbonyl}-amino)-phenylamino]-1-(2-thienyl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (338) 3-(Z)-{1-[3-Fluor-4-(N-methyl-N-{dimethylaminomethyl-carbonyl}-amino)-phenylamino]-1-(2-thienyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (339) 3-(Z)-{1-[3-Fluor-4-(N-methyl-N-{dimethylaminomethyl-carbonyl}-amino)-phenylamino]-1-(3-thienyl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (340) 3-(Z)-{1-[3-Fluor-4-(N-methyl-N-{dimethylaminomethyl-carbonyl}-amino)-phenylamino]-1-(3-thienyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (341) 3-(Z)-{1-[3-Fluor-4-(N-methyl-N-{dimethylaminomethyl-carbonyl}-amino)-phenylamino]-1-(chinoxalin-6-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (342) 3-(Z)-{1-[3-Fluor-4-(N-methyl-N-{dimethylaminomethyl-carbonyl}-amino)-phenylamino]-1-(chinoxalin-6-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

- 170 -

- (343) 3-(Z)-{1-[3-Fluor-4-(N-methansulfonyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-amino)-phenylamino]-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (344) 3-(Z)-{1-[3-Fluor-4-(N-methansulfonyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-amino)-phenylamino]-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (345) 3-(Z)-{1-[3-Fluor-4-(N-methansulfonyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-amino)-phenylamino]-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (346) 3-(Z)-{1-[3-Fluor-4-(N-methansulfonyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-amino)-phenylamino]-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (347) 3-(Z)-{1-[3-Fluor-4-(N-methansulfonyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-amino)-phenylamino]-1-(2-thienyl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (348) 3-(Z)-{1-[3-Fluor-4-(N-methansulfonyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-amino)-phenylamino]-1-(2-thienyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (349) 3-(Z)-{1-[3-Fluor-4-(N-methansulfonyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-amino)-phenylamino]-1-(3-thienyl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (350) 3-(Z)-{1-[3-Fluor-4-(N-methansulfonyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-amino)-phenylamino]-1-(3-thienyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (351) 3-(Z)-{1-[3-Fluor-4-(N-methansulfonyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-amino)-phenylamino]-1-(chinoxalin-6-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (352) 3-(Z)-{1-[3-Fluor-4-(N-methansulfonyl-N-{2-dimethylamino-ethyl}-amino)-phenylamino]-1-(chinoxalin-6-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (353) 3-(Z)-{1-[1-Methyl-2-(N-{2-dimethylamino-ethyl}-N-methyl-aminocarbonyl)-pyrrol-4-yl-amino]-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (354) 3-(Z)-{1-[1-Methyl-2-(N-{2-dimethylamino-ethyl}-N-methyl-aminocarbonyl)-pyrrol-4-yl-amino]-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (355) 3-(Z)-{1-[1-Methyl-2-(N-{2-dimethylamino-ethyl}-N-methyl-aminocarbonyl)-pyrrol-4-yl-amino]-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon

- 171 -

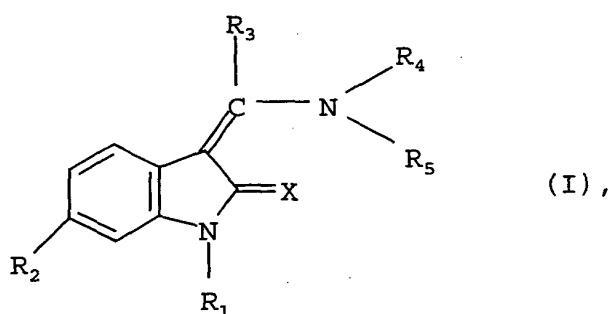
- (356) 3-(Z)-{1-[1-Methyl-2-(N-{2-dimethylamino-ethyl}-N-methyl-aminocarbonyl)-pyrrol-4-yl-amino]-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (357) 3-(Z)-{1-[1-Methyl-2-(N-{2-dimethylamino-ethyl}-N-methyl-aminocarbonyl)-pyrrol-4-yl-amino]-1-(2-thienyl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (358) 3-(Z)-{1-[1-Methyl-2-(N-{2-dimethylamino-ethyl}-N-methyl-aminocarbonyl)-pyrrol-4-yl-amino]-1-(2-thienyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (359) 3-(Z)-{1-[1-Methyl-2-(N-{2-dimethylamino-ethyl}-N-methyl-aminocarbonyl)-pyrrol-4-yl-amino]-1-(3-thienyl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (360) 3-(Z)-{1-[1-Methyl-2-(N-{2-dimethylamino-ethyl}-N-methyl-aminocarbonyl)-pyrrol-4-yl-amino]-1-(3-thienyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (361) 3-(Z)-{1-[1-Methyl-2-(N-{2-dimethylamino-ethyl}-N-methyl-aminocarbonyl)-pyrrol-4-yl-amino]-1-(chinoxalin-6-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon
- (362) 3-(Z)-{1-[1-Methyl-2-(N-{2-dimethylamino-ethyl}-N-methyl-aminocarbonyl)-pyrrol-4-yl-amino]-1-(chinoxalin-6-yl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

- 172 -

Patentansprüche

5

1. Verbindungen der allgemeinen Formel



in der

10

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

R₁ ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest wie eine C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl- oder C₂₋₄-Alkanoylgruppe,

15

R₂ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine Cyano- oder Nitrogruppe,

20 eine Carboxygruppe, eine lineare oder verzweigte C₁₋₆-Alkoxy-carbonylgruppe, eine C₃₋₆-Cycloalkoxy-carbonyl- oder eine Aryloxycarbonylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte Allyloxy-carbonylgruppe,

25

- 173 -

eine lineare oder verzweigte C_{1-4} -Alkoxy-carbonylgruppe, die im Alkylteil terminal durch eine Phenyl-, Heteroaryl-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist,

- 5 eine lineare oder verzweigte C_{2-6} -Alkoxy-carbonylgruppe, die im Alkylteil terminal durch ein Chloratom oder eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe substituiert ist, oder

10 eine Aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkyl-aminocarbonyl- oder eine Di-(C_{1-4} -alkyl)-aminocarbonylgruppe, wobei die Alkylgruppen, sofern sie mehr als ein Kohlenstoffatom besitzen, terminal durch eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe substituiert sein können,

R_3 eine fünf- oder sechsgliedrige Heteroarylgruppe, wobei

15

die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und

die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

20

eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

25

eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

30

und außerdem an die vorstehend erwähnten monocyclischen heterocyclischen Gruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankonden-

- 174 -

siert sein kann, das Wasserstoffatom einer Methingruppe durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, Amino-, C₁₋₃-Alkyl-amino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-amino- oder Di-(phenyl-C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe ersetzt sein kann und die Bindung über ein Kohlenstoffatom des heterocyclischen Teils erfolgt,

5

ein 5- bis 6-gliedriger cyclischer Oximether, der über das dem Stickstoffatom benachbarte Kohlenstoffatom mit der Methylidengruppe verknüpft ist,

oder eine bicyclische Gruppe bestehend aus

10

einem Phenylring, der mit der Methylidengruppe verknüpft ist, und

15

einer -O-CH₂-O-, -O-CF₂-O-, -O-CH₂-CH₂-O-, -O-CH=CH-O-, -S-CH=N-,
-NH-CH=N-, -N=C(C₁₋₃-Alkyl)-NH-, -N=C(Carboxy-C₁₋₃-alkyl)-NH-,
-N(C₁₋₃-Alkyl)-CH=N-, -N(Carboxy-C₁₋₃-alkyl)-CH=N-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-C(C₁₋₃-
Alkyl)=N-, -N=CH-CH=N-, -N=CH-N=CH-, -N=CH-N=C(C₁₋₃-Alkyl)-, -N=CH-
N=C(Carboxy-C₁₋₃-alkyl)-, -N=CH-CH=CH-, -N=CH-CH=C(C₁₋₃-Alkyl)-,
-N=CH-CH=C(Carboxy-C₁₋₃-alkyl)-, -N=N-NH-, -N=N-N(C₁₋₃-Alkyl)-, -N=N-
N(Carboxy-C₁₋₃-alkyl)-, -CH=CH-NH-, -CH=CH-N(C₁₋₃-Alkyl)-, -CH=CH-
N(Carboxy-C₁₋₃-alkyl)-, -N=CH-C(O)-N(C₁₋₃-Alkyl)-, -O-CH₂-C(O)-N(C₁₋₃-Alkyl)-,
-CH=N-N=CH-, -O-C(O)-CH₂-N(C₁₋₃-Alkyl)-, -O-CH₂-C(O)-NH-,
-O-CH₂-CH₂-N(C₁₋₃-Alkyl)-, -O-C(O)-N(C₁₋₃-Alkyl)-, -O-C(O)-NH-, -CO-NH-CO-
oder -CO-N(C₁₋₃-Alkyl)-CO-Brücke, die jeweils mit zwei benachbarten
Kohlenstoffatomen des Phenylrings verknüpft ist,

20

25

R₄ eine C₃₋₇-Cycloalkylgruppe,

30

wobei die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert oder durch eine -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)- Gruppe ersetzt sein kann,

- 175 -

oder eine durch die Gruppe R_6 in 3- oder 4-Position substituierte Phenylgruppe, die zusätzlich durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch C_{1-5} -Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-, Amino-, Acetyl-
amino-, C_{1-3} -Alkyl-sulfonylamino-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkyl-aminocarbonyl-,
5 Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, C_{1-3} -Alkyl-aminosulfonyl-,
Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminosulfonyl-, Nitro- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituiert
sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und wobei

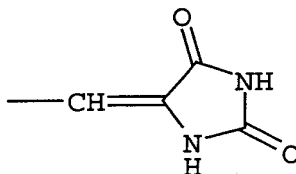
R_6 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom,

10 eine Cyano-, Nitro-, Amino-, C_{1-5} -Alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-
oder Heteroarylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Tetrazolylgruppe,

15 eine 2-Pyrrolidon-1-yl-gruppe, in der die der Carbonylgruppe benachbarte
Methylengruppe durch ein Sauerstoffatom oder eine -NH- oder -N(C_{1-3} -Alkyl)-
Gruppe ersetzt sein kann,

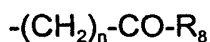
20 die Gruppe der Formel



in der die an ein Stickstoffatom gebundenen Wasserstoffatome unabhängig
voneinander jeweils durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe ersetzt sein können,

25 eine Gruppe der Formel

- 176 -



in der

5

R_8 eine Hydroxy- oder C_{1-4} -Alkoxygruppe,

eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe,

10

wobei die Methylengruppe in Position 3 oder 4 einer 5-, 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann

15

oder die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom, eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe, eine -NH-, -N(Allyl)- oder -N(C_{1-3} -Alkyl)- Gruppe ersetzt sein kann

20

und wobei in den genannten cyclischen Gruppen ein oder zwei Wasserstoffatome durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe ersetzt sein können,

eine 2,5-Dihydropyrrol-1-yl-gruppe oder

eine C_{3-7} -Cycloalkyl-gruppe,

25

wobei die Methylengruppe in Position 3 oder 4 des 5-, 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylteils durch eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe substituiert oder

- 177 -

die Methylengruppe in Position 4 des 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyl-
teils durch eine -NH-, -N(Allyl)- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)- Gruppe ersetzt sein
kann,

5 und n eine der Zahlen 0, 1 oder 2 bedeuten,

eine Gruppe der Formel



10 in der

R₉ ein Wasserstoffatom,

15 eine Allylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine Cyano-, Carboxy-, Phenyl- oder Pyridyl-
gruppe substituierte C₁₋₄-Alkylgruppe oder

20 eine terminal durch eine Hydroxy- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituierte C₂₋₄-
Alkylgruppe,

R₁₀ ein Wasserstoffatom,

25 eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

eine terminal durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-
alkyl)-aminogruppe substituierte C₂₋₃-Alkylgruppe oder

30 eine 3- bis 7-gliedrige Cycloalkylgruppe,

- 178 -

in der eine Methylengruppe durch ein Sauerstoffatom oder eine -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)- Gruppe ersetzt sein kann und unabhängig davon eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

5 und o eine der Zahlen 0, 1 oder 2 bedeuten,

eine durch die Gruppe R₇ substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe, wobei

R₇ eine C₃₋₇-Cycloalkylgruppe,

10 wobei eine der Methylengruppen durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert oder

15 die Methylengruppe in Position 3 oder 4 einer 5-, 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe durch eine -NH-, -N(Allyl)- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)- Gruppe ersetzt sein kann oder

20 in einer 5- bis 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe eine -(CH₂)₂-Gruppe durch eine -CO-NH-Gruppe ersetzt sein kann, eine -(CH₂)₃-Gruppe durch eine -NH-CO-NH- oder -CO-NH-CO-Gruppe ersetzt sein kann oder eine -(CH₂)₄-Gruppe durch eine -NH-CO-NH-CO-Gruppe ersetzt sein kann, wobei jeweils ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein kann,

25 eine Aryl- oder Heteroarylgruppe,

eine Triazolylgruppe,

eine Hydroxy- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe,

30

- 179 -

eine Amino-, C₁₋₇-Alkylamino-, Di-(C₁₋₇-alkyl)-amino-, N-(C₁₋₇-Alkyl)-allylamino-, Phenylamino-, N-Phenyl-C₁₋₃-alkyl-amino-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino- oder Di-(phenyl-C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,

5 eine Allylaminogruppe, in der ein oder zwei vinyllische Wasserstoffatome jeweils durch eine Methylgruppe ersetzt sein können,

eine ω -Hydroxy-C₂₋₃-alkyl-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)- ω -hydroxy-C₂₋₃-alkyl-amino-, Di-(ω -hydroxy-C₂₋₃-alkyl)-amino-, ω -(C₁₋₃-Alkoxy)-C₂₋₃-alkyl-amino- N-(C₁₋₃-Alkyl)-[ω -(C₁₋₃-alkoxy)-C₂₋₃-alkyl]-amino-, Di-[ω -(C₁₋₃-alkoxy)-C₂₋₃-alkyl]-amino- oder N-(Dioxolan-2-yl)-C₁₋₃-alkyl-aminogruppe,

eine C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-C₂₋₃-alkyl-amino- oder C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-C₂₋₃-alkyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,

15

eine Pyridylaminogruppe,

eine C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylsulfonylamino-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-C₂₋₃-alkyl-amino- oder C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-C₂₋₃-alkyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,

20

eine Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl-aminogruppe,

25

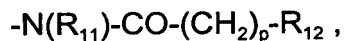
eine Guanidinogruppe, in der ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können,

eine 2-Pyrrolidon-1-yl-gruppe, in der die der Carbonylgruppe benachbarte Methylengruppe durch ein Sauerstoffatom oder durch eine -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)- Gruppe ersetzt sein kann,

30

- 180 -

eine Gruppe der Formel



5

in der

R_{11} ein Wasserstoffatom oder eine Allyl-, C_{1-3} -Alkyl-, C_{1-3} -Alkyl-amino- C_{2-3} -alkyl- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino- C_{2-3} -alkylgruppe,

p eine der Zahlen 0, 1, 2 oder 3 und

R_{12} eine Amino-, C_{1-4} -Alkylamino-, Allylamino-, Di-allyl-amino-, Di- $(C_{1-4}$ -alkyl)-amino-, Phenylamino-, N- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-phenylamino-, Benzylamino-,
15 N- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-benzylamino-, C_{1-4} -Alkoxy- oder 2,5-Dihydropyrrol-1-yl-
gruppe oder

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe,

20

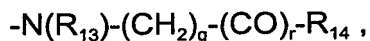
wobei jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C_{1-3} -Alkyl)-, -N(Allyl)-, -N(Phenyl)-, -N(C_{1-3} -Alkyl-carbonyl)- oder -N(Benzoyl)- Gruppe ersetzt sein kann,

25

oder, sofern n eine der Zahlen 1, 2 oder 3 darstellt, auch ein Wasserstoffatom bedeuten,

eine Gruppe der Formel

30



- 181 -

in der

5 R_{13} ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkyl-, Allyl-, C_{1-3} -Alkyl-carbonyl-, Arylcarbonyl-, Pyridylcarbonyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkyl-carbonyl-, C_{1-3} -Alkylsulfonyl-, Arylsulfonyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylsulfonylgruppe,

q eine der Zahlen 1, 2, 3 oder 4,

r die Zahl 1 oder, sofern q eine der Zahlen 2, 3 oder 4 ist, auch die Zahl 0 und

15 R_{14} eine Hydroxy-, Amino-, C_{1-4} -Alkylamino-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-(C_{1-4} -Alkyl)-phenylamino-, Benzylamino-, N-(C_{1-4} -Alkyl)-benzylamino-, C_{1-4} -Alkoxy- oder C_{1-3} -Alkoxy- C_{1-3} -alkoxygruppe,

eine in 1-Position gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkylaminogruppe oder

20 eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe,

wobei der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder

25 jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C_{1-3} -Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(C_{1-3} -Alkyl-carbonyl)- oder -N(Benzoyl)- Gruppe ersetzt sein kann, bedeuten,

30

- 182 -

eine C₄₋₇-Cycloalkylamino-, C₄₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkylamino- oder C₄₋₇-Cycloalkenylaminogruppe, in der die Position 1 des Rings nicht an der Doppelbindung beteiligt ist und wobei die vorstehend genannten Gruppen jeweils zusätzlich am Aminstickstoffatom durch eine C₅₋₇-Cycloalkyl-, C₂₋₄-Alkenyl- oder C₁₋₄-Alkylgruppe substituiert sein können,

eine 2,5-Dihydro-pyrrol-1-yl-gruppe oder

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

der Cycloalkylenteil mit einer Phenylgruppe oder mit einer gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatomb, durch eine Nitro-, C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy- oder Aminogruppe substituierten Oxazolo-, Imidazolo-, Thiazolo-, Pyridino-, Pyrazino- oder Pyrimidinogruppe kondensiert sein kann oder/und

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl- oder Phenylgruppe ersetzt sein können oder/und

die Methylengruppe in Position 3 einer 5-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hydroxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert sein kann,

jeweils die Methylengruppe in Position 3 oder 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hydroxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert oder

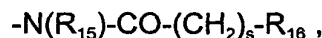
- 183 -

die Methylengruppe in 4-Position einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylen-
iminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine
Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-, -N(Allyl)-, -N(Phenyl)-, -N(Phenyl-
C₁₋₃-alkyl)-, -N(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)-, -N(C₁₋₄-Hydroxy-carbonyl)-,
5 -N(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-, -N(Benzoyl)- oder -N(Phenyl-C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-
Gruppe ersetzt sein kann,

wobei eine mit einem Imino-Stickstoffatom der Cycloalkylenimino-
gruppe verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder
Sulfonylgruppe ersetzt sein kann oder in einer 5- bis 7-gliedrigen
monocyclischen oder mit einer Phenylgruppe kondensierten Cyclo-
alkyleniminogruppe beide mit dem Imino-Stickstoffatom verknüpften
Methylengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein
können,

bedeutet,

oder R₆ eine Gruppe der Formel



in der

R₁₅ ein Wasserstoffatom, eine Allyl-, C₁₋₆-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl- oder Pyridinyl-
25 gruppe,

eine terminal durch eine Phenyl-, Heteroaryl-, Trifluormethyl-, Aminocarbonyl-,
C₁₋₄-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-carbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-,
C₁₋₃-Alkyl-aminosulfonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminosulfonylgruppe substituierte
30 C₁₋₃-Alkylgruppe oder

- 184 -

eine terminal durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Allylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, C₁₋₃-Alkyl-sulfonylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkyl-sulfonylaminogruppe substituierte C₂₋₃-Alkylgruppe und

5 s eine der Zahlen 0, 1, 2 oder 3 darstellen und

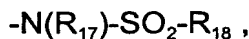
R₁₆ die Bedeutungen der vorstehend erwähnten Gruppe R₇ annimmt oder

eine Carboxygruppe bedeutet oder,

sofern s eine der Zahlen 1, 2 oder 3 darstellt, auch ein Wasserstoffatom bedeutet,

eine Gruppe der Formel

15



in der

R₁₇ ein Wasserstoffatom,

20

eine Allyl-, C₁₋₄-Alkyl- oder Cyanomethylgruppe oder

eine terminal durch eine Cyano-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Trifluormethyl-carbonyl-amino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-trifluormethyl-carbonyl-aminogruppe substituierte C₂₋₄-Alkylgruppe und

25

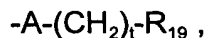
R₁₈ eine C₁₋₄-Alkyl-, Phenyl- oder Pyridylgruppe bedeuten,

eine durch eine Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-carbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-sulfonylgruppe und eine Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Aminogruppe,

30

- 185 -

oder eine Gruppe der Formel



5

in der

A ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe,

10

R_{19} ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Aryl-, Heteroaryl-, Amino-, C_{1-4} -Alkylamino- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminogruppe

oder eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe,

15

wobei die Methylengruppe in Position 3 einer 5-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hydroxy-, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy- C_{1-3} -alkylgruppe substituiert sein kann,

20

jeweils die Methylengruppe in Position 3 oder 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hydroxy-, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy-, C_{1-3} -Alkoxy- C_{1-3} -alkyl-, Carboxy-, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl-, Amino-carbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert oder

25

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH- oder -N(C_{1-3} -Alkyl)- Gruppe ersetzt sein kann, und

t eine der Zahlen 2 oder 3 oder,

30

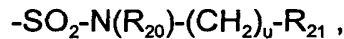
sofern R_{19} ein Wasserstoffatom, eine Aryl- oder Heteroarylgruppe darstellt, auch die Zahl 1 oder,

- 186 -

sofern A eine Sulfonylgruppe darstellt, auch die Zahl 0 bedeuten,

oder eine Gruppe der Formel

5



in der

10

R₂₀ ein Wasserstoffatom, eine Allyl- oder C₁₋₃-Alkylgruppe,

R₂₁ ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe und

15

u eine der Zahlen 2, 3 oder 4 oder,

sofern R₂₁ ein Wasserstoffatom ist, auch die Zahl 1 bedeuten,

20

wobei alle in den unter R₆ genannten Resten enthaltenen einfach gebundenen oder ankondensierten Phenylgruppen durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch C₁₋₅-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₄-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-carbonyl-, Aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkyl-sulfonylamino-, Nitro- oder Cyano-

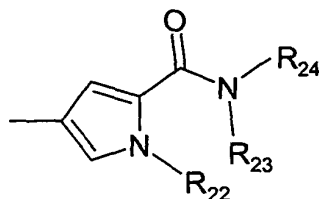
25 gruppen mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder zwei benachbarte Wasserstoffatome der Phenylgruppen durch eine Methylendioxygruppe ersetzt sein können,

25

oder R₄ eine Gruppe der Formel

30

- 187 -



in der

5 R_{22} eine C_{1-3} -Alkylgruppe,

R_{23} ein Wasserstoffatom,

eine Allylgruppe,

10

eine gegebenenfalls durch eine Cyano-, Carboxy-, Phenyl- oder Pyridyl-
gruppe substituierte C_{1-4} -Alkylgruppe oder

eine terminal durch eine Hydroxy- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe substituierte C_{2-4} -
Alkylgruppe und

15

R_{24} ein Wasserstoffatom,

eine C_{1-3} -Alkylgruppe,

20

eine terminal durch eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di- $(C_{1-3}$ -
alkyl)-aminogruppe substituierte C_{2-3} -Alkylgruppe ,

oder eine 3-7-gliedrige Cycloalkylgruppe,

25

wobei eine Methylengruppe durch ein Sauerstoffatom oder durch
eine -NH- oder -N(C_{1-3} -Alkyl)- Gruppe ersetzt sein kann und

- 188 -

unabhängig davon eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, bedeuten

oder R_{23} und R_{24} zusammen mit dem Stickstoffatom, mit dem sie verknüpft sind, bilden

eine 2,5-Dihydro-pyrrol-1-yl-gruppe oder

eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe,

wobei die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Amino-, C_{1-3} -Alkyl-amino- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe substituiert oder durch ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom, eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe oder eine -NH- oder -N(C_{1-3} -Alkyl)- Gruppe ersetzt sein kann

und wobei ein oder zwei Wasserstoffatome in der 5- bis 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe ersetzt sein können,

und

R_5 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe bedeuten,

wobei unter dem Ausdruck eine Arylgruppe eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine Cyano-, Trifluormethyl-, Nitro-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe und

unter dem Ausdruck eine Heteroarylgruppe, soweit nicht anders angegeben, eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe, wobei

5 die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und

die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

10 eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

15 eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome enthält,

und außerdem an die vorstehend erwähnten monocyclischen heterocyclischen Gruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, das Wasserstoffatom einer oder zweier Methingruppen durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Amino-, C₁₋₃-Alkyl-amino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe ersetzt sein kann und die Bindung über ein Stickstoffatom oder über ein Kohlenstoffatom des heterocyclischen Teils oder eines ankondensierten Phenylrings erfolgt,

20
25 zu verstehen ist,

die Wasserstoffatome in den vorstehend genannten Alkyl- und Alkoxygruppen oder in den in vorstehend definierten Gruppen der Formel I enthaltenen Alkylteilen teilweise oder ganz durch Fluoratomer ersetzt sein können,

30

- 190 -

die in den vorstehend definierten Gruppen vorhandenen gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als zwei Kohlenstoffatome enthalten, auch deren verzweigte Isomere, wie beispielsweise die Isopropyl-, tert. Butyl-, Isobutylgruppe, einschließen, sofern nichts anderes erwähnt wurde, und

5

wobei zusätzlich das Wasserstoffatom einer vorhandenen Carboxygruppe oder ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom, beispielsweise einer Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe oder eines gesättigten N-Heterocyclus wie der Piperidinygruppe, jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest ersetzt sein kann,

10

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze.

15 2. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

X ein Sauerstoffatom,

20

R₁ ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest wie eine C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl- oder C₂₋₄-Alkanoylgruppe,

R₂ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine Cyano- oder Nitrogruppe,

25

eine Carboxygruppe, eine lineare oder verzweigte C₁₋₄-Alkoxy-carbonylgruppe oder eine C₃₋₄-Cycloalkoxy-carbonylgruppe,

30

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte Allyloxy-carbonylgruppe,

- 191 -

eine lineare oder verzweigte C₂₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe, die im Alkylteil terminal durch eine Hydroxy- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert ist, oder

eine Aminocarbonyl-, C₁₋₄-Alkyl-aminocarbonyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonylgruppe, wobei die Alkylgruppen, sofern sie mehr als ein Kohlenstoffatom besitzen, terminal durch eine C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein können,

R₃ eine 2-Pyrrolyl-, 3-Pyrrolyl-, 1-(C₁₋₃-Alkyl)-3-pyrrolyl-, 1-(Carboxy-C₁₋₃-alkyl)-3-pyrrolyl-, 2-Furyl-, 3-Furyl-, 2-Thienyl-, 3-Thienyl-, 2-(Carboxy-C₁₋₃-alkyl)-thien-5-yl-, 2-(Carboxy-C₁₋₃-alkyl)-thien-4-yl-, 4-Imidazolyl-, 1-(C₁₋₃-Alkyl)-5-imidazolyl-, 1-(C₁₋₃-Alkyl)-4-imidazolyl-, 1-Benzyl-5-imidazolyl-, 5-(C₁₋₃-Alkyl)-isoxazol-3-yl-, 3-Pyridyl-, 4-Pyridyl-, 2-Pyrazinyl-, 4-Pyridazinyl-Gruppe oder

eine Pyrazol-3-yl-Gruppe,

in welcher unabhängig voneinander die 1- und/oder 5-Position jeweils durch eine C₁₋₃-Alkyl-oder Carboxy-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert sein kann,

ein 5- bis 6-gliedriger cyclischer Oximether, der über das dem Stickstoffatom benachbarte Kohlenstoffatom mit der Methylidengruppe verknüpft ist,

oder eine bicyclische Gruppe bestehend aus

einem Phenylring, der mit der Methylidengruppe verknüpft ist, und

einer -O-CH₂-O-, -O-CF₂-O-, -O-CH₂-CH₂-O-, -O-CH=CH-O-, -S-CH=N-, -NH-CH=N-, -N=C(C₁₋₃-Alkyl)-NH-, -N=C(Carboxy-C₁₋₃-alkyl)-NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-CH=N-, -N(Carboxy-C₁₋₃-alkyl)-CH=N-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-C(C₁₋₃-Alkyl)=N-, -N=CH-CH=N-, -N=CH-N=CH-, -N=CH-N=C(C₁₋₃-Alkyl)-, -N=CH-CH=CH-, -N=CH-CH=C(C₁₋₃-Alkyl)-, -CH=N-N=CH-, -CH=CH-NH-, -CH=CH-N(C₁₋₃-Alkyl)-, -N=N-NH-, -N=N-N(C₁₋₃-Alkyl)-, -O-CH₂-C(O)-N(C₁₋₃-Alkyl)-, -O-C(O)-

- 192 -

$\text{CH}_2\text{-N}(\text{C}_{1-3}\text{-Alkyl})\text{-}$, $\text{-O-C(O)-N}(\text{C}_{1-3}\text{-Alkyl})\text{-}$, -O-C(O)-NH- , $\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{C}_{1-3}\text{-Alkyl})\text{-}$, oder $\text{-CO-N}(\text{C}_{1-3}\text{-Alkyl})\text{-CO-Brücke}$, die jeweils mit zwei benachbarten Kohlenstoffatomen des Phenylrings verknüpft ist,

5 R_4 eine 1-Methyl-piperidin-4-yl-gruppe,

oder eine durch die Gruppe R_6 in 3- oder 4-Position substituierte Phenylgruppe, die zusätzlich in einer noch verbleibenden 3-, 4- oder 5-Position durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome oder durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-,
10 C_{1-3} -Alkoxy-, Amino-, Nitro- oder Cyanogruppe substituiert sein kann, wobei

R_6 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome,

eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Tetrazolylgruppe,

15

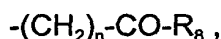
eine am Iminostickstoff und/oder an einem Kohlenstoffatom durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Imidazolylgruppe,

eine am Iminostickstoff und/oder an einem oder zwei Kohlenstoffatomen jeweils
20 unabhängig voneinander durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Pyrazolylgruppe,

eine 2-Pyrrolidon-1-yl-gruppe, in der die der Carbonylgruppe benachbarte Methylengruppe durch ein Sauerstoffatom oder eine -NH- oder $\text{-N}(\text{C}_{1-3}\text{-Alkyl})\text{-}$ Gruppe ersetzt sein kann,

25

eine Gruppe der Formel



in der

30

R_8 eine Hydroxygruppe,

- 193 -

eine 2,5-Dihydropyrrol-1-yl-gruppe oder

eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe,

5 wobei die Methylengruppe in Position 3 oder 4 einer 5-, 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkyl-amino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann

10 oder die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom, eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe, eine -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann

und wobei in den genannten cyclischen Gruppen ein oder zwei Wasserstoffatome durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können,

15

und n eine der Zahlen 0 oder 1 bedeuten,

eine Gruppe der Formel

20



in der

R₉ ein Wasserstoffatom,

25

eine Allylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine Cyano- oder Carboxygruppe substituierte C₁₋₄-Alkylgruppe oder

30

- 194 -

eine terminal durch eine Hydroxy- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe substituierte C_{2-4} -Alkylgruppe,

R_{10} ein Wasserstoffatom,

eine C_{1-3} -Alkylgruppe,

eine terminal durch eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe substituierte C_{2-3} -Alkylgruppe oder

eine 3- bis 7-gliedrige Cycloalkylgruppe,

in der eine Methylengruppe durch ein Sauerstoffatom oder eine -NH- oder -N(C_{1-3} -Alkyl)- Gruppe ersetzt sein kann,

und o eine der Zahlen 0 oder 1 bedeuten,

eine durch die Gruppe R_7 substituierte C_{1-2} -Alkylgruppe, wobei

R_7 eine C_{3-7} -Cycloalkylgruppe,

wobei die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe durch eine -NH- oder -N(C_{1-3} -Alkyl)- Gruppe ersetzt sein kann oder

eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Pyridyl- oder Imidazolylgruppe,

eine Triazolylgruppe,

eine Hydroxy- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe,

- 195 -

eine Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-allylamino-, Phenyl-C₁₋₂-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₂-alkylaminogruppe,

- 5 eine Allylaminogruppe, in der ein oder zwei vinylische Wasserstoffatome jeweils durch eine Methylgruppe ersetzt sein können,

eine ω -Hydroxy-C₂₋₃-alkyl-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)- ω -hydroxy-C₂₋₃-alkyl-amino-, Di-(ω -hydroxy-C₂₋₃-alkyl)-amino-, ω -(C₁₋₃-Alkoxy)-C₂₋₃-alkyl-amino- N-(C₁₋₃-Alkyl)-[ω -(C₁₋₃-alkoxy)-C₂₋₃-alkyl]-amino- oder Di-[ω -(C₁₋₃-alkoxy)-C₂₋₃-alkyl]-aminogruppe,

eine Pyridylaminogruppe,

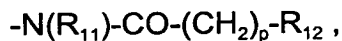
- 15 eine N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylsulfonaminogruppe,

eine Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl-aminogruppe,

- 20 eine 2-Pyrrolidon-1-yl-gruppe, in der die der Carbonylgruppe benachbarte Methylengruppe durch ein Sauerstoffatom oder eine -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

eine Gruppe der Formel

25



in der

- 196 -

R_{11} ein Wasserstoffatom oder eine Allyl-, C_{1-3} -Alkylgruppe, C_{1-3} -Alkyl-amino- C_{2-3} -alkyl- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino- C_{2-3} -alkylgruppe,

p eine der Zahlen 0, 1 oder 2 und

5

R_{12} eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Allylamino-, Di-(C_{1-2} -alkyl)-amino-, C_{1-3} -Alkoxy- oder 2,5-Dihydro-pyrrol-1-yl-gruppe oder

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe,

10

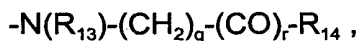
wobei jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine -NH-, -N(Allyl)- oder -N(C_{1-3} -Alkyl)- Gruppe ersetzt sein kann,

15

oder, sofern n eine der Zahlen 1 oder 2 darstellt, auch ein Wasserstoffatom bedeuten,

eine Gruppe der Formel

20



in der

25

R_{13} ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkyl- oder Pyridylcarbonylgruppe,

q eine der Zahlen 1 oder 2,

r die Zahl 1 oder, sofern q die Zahl 2 ist, auch die Zahl 0 und

30

- 197 -

R₁₄ eine Hydroxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-,
C₁₋₃-Alkoxygruppe oder

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe,

5

wobei jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)- Gruppe ersetzt sein kann, bedeuten,

10
eine C₄₋₇-Cycloalkylamino-, C₃₋₅-Cycloalkyl-C₁₋₂-alkylamino- oder C₄₋₇-Cycloalkenylaminogruppe, in der die Position 1 des Rings nicht an der Doppelbindung beteiligt ist und wobei die vorstehend genannten Gruppen jeweils zusätzlich am Aminstickstoffatom durch eine C₂₋₄-Alkenyl- oder C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein können,

15

eine 2,5-Dihydro-pyrrol-1-yl-gruppe oder

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

20

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

25

jeweils die Methylengruppe in Position 3 oder 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Carboxy-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert oder

30

die Methylengruppe in 4-Position einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine

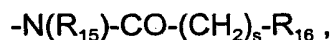
- 198 -

Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-, -N(Allyl)- oder -N(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)- Gruppe ersetzt sein kann,

wobei eine mit einem Imino-Stickstoffatom der Cycloalkylenimino-
gruppe verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder
Sulfonylgruppe ersetzt sein kann,

bedeutet,

oder R₆ eine Gruppe der Formel



in der

R₁₅ ein Wasserstoffatom, eine Allyl-, C₁₋₄-Alkyl-, C₃₋₅-Cycloalkyl- oder Pyridinyl-
gruppe,

eine terminal durch eine Pyridyl-, Trifluormethyl- oder Di-(C₁₋₂-alkyl)-amino-car-
bonylgruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe oder

eine terminal durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder
Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituierte C₂₋₃-Alkylgruppe und

s eine der Zahlen 0, 1, 2 oder 3 darstellen und

R₁₆ eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-
alkyl)-amino-, 2,5-Dihydropyrrol-1-yl- oder Pyridinylgruppe oder eine 5- bis 7-
gliedrige Cycloalkyleniminogruppe bedeutet,

- 199 -

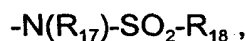
wobei die Methylengruppe in Position 3 einer 5-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hydroxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert sein kann,

5 jeweils die Methylengruppe in Position 3 oder 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Hydroxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert oder

10 die Methylengruppe in 4-Position einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)- Gruppe ersetzt sein kann,

15 oder, sofern s eine der Zahlen 1, 2 oder 3 darstellt, auch ein Wasserstoffatom bedeutet,

eine Gruppe der Formel



20 in der

R₁₇ ein Wasserstoffatom,

eine C₁₋₃-Alkyl- oder Cyanomethylgruppe oder

25

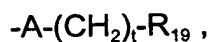
eine terminal durch eine Cyano-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituierte C₂₋₃-Alkylgruppe und

R₁₈ eine C₁₋₄-Alkyl- oder Pyridylgruppe bedeuten,

30

oder eine Gruppe der Formel

- 200 -



in der

5

A ein Sauerstoff-oder Schwefelatom oder eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe,

R₁₉ ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₄-Alkyl-
amino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe

oder eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe,

wobei jeweils die Methylengruppe in Position 3 oder 4 einer 6- oder 7-glied-
rigen durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine -NH- oder
-N(C₁₋₃-Alkyl)- Gruppe ersetzt sein kann,

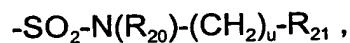
15

und t eine der Zahlen 2 oder 3

oder, sofern R₁₉ ein Wasserstoffatom ist, auch die Zahl 1 bedeuten

20

oder eine Gruppe der Formel



in der

25

R₂₀ ein Wasserstoffatom oder eine Allyl- oder C₁₋₃-Alkylgruppe,

R₂₁ ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkyl-
amino- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe und

30

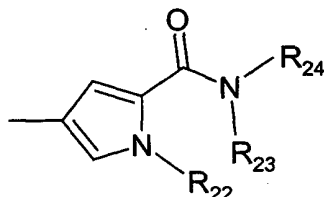
u eine der Zahlen 2, 3 oder 4

- 201 -

oder, sofern R_{21} ein Wasserstoffatom ist, auch die Zahl 1 bedeuten,

oder R_4 eine Gruppe der Formel

5



in der

R_{22} eine Methylgruppe,

10

R_{23} ein Wasserstoffatom oder eine Allyl- oder C_{1-3} -Alkylgruppe und

R_{24} ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkylgruppe oder

15

eine terminal durch eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, C_{1-3} -Alkylaminogruppe oder durch eine Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe substituierte C_{2-3} -Alkylgruppe bedeuten,

oder R_{23} und R_{24} zusammen mit dem Stickstoffatom, mit dem sie verknüpft sind, bilden

20

eine 2,5-Dihydro-pyrrol-1-yl-gruppe oder

eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe,

25

wobei die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Amino-, C_{1-3} -Alkyl-

- 202 -

amino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert oder durch ein Sauerstoffatom, eine -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

5 und

R₅ ein Wasserstoffatom bedeuten,

10 wobei die Wasserstoffatome in den vorstehend genannten Alkyl- und Alkoxygruppen oder in den in vorstehend definierten Gruppen der Formel I enthaltenen Alkylteilen teilweise oder ganz durch Fluoratome ersetzt sein können,

15 die in den vorstehend definierten Gruppen vorhandenen gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, auch deren verzweigte Isomere, wie beispielsweise die Isopropyl-, tert. Butyl-, Isobutylgruppe, einschließen, sofern nichts anderes erwähnt wurde,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze.

20

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 2, in denen

X ein Sauerstoffatom,

25

R₁ und R₅ jeweils ein Wasserstoffatom,

R₂ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

30 eine Cyanogruppe oder

- 203 -

eine Carboxy- C_{1-2} -Alkoxycarbonyl-, Allyloxycarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C_{1-2} -alkyl)-aminocarbonylgruppe

5 R_3 eine 2-Pyrrolyl-, 2-Furyl-, 3-Furyl-, 2-Thienyl-, 3-Thienyl-, 4-Imidazolyl -, 5-(C_{1-3} -Alkyl)-pyrazol-3-yl-, 5-(C_{1-3} -Alkyl)-isoxazol-3-yl-, 3-Pyridyl-, 4-Pyridyl-, 2-Pyrazinyl-, 4-Pyridazinyl-, Benzimidazol-5-yl-, 1-(C_{1-3} -Alkyl)-benzimidazol-5-yl-, 2-(C_{1-3} -Alkyl)-benzimidazol-5-yl-, 3,4-Methylenedioxy-1-phenyl, 3,4-Ethylenedioxy-1-phenyl-, 3,4-(Difluormethylenedioxy)-1-phenyl-, 2-(C_{1-3} -Alkyl)-isoindol-1,3-dion-5-yl-, Chinoxalin-6-yl- oder 1-(C_{1-3} -Alkyl)-benzotriazol-5-yl-Gruppe,

10 R_4 eine durch die Gruppe R_6 in 3- oder 4-Position substituierte Phenylgruppe, die in der noch verbleibenden 3- bzw. 4-Position zusätzlich durch ein Fluor- oder Chloratom oder durch eine (C_{1-3})-Alkoxy- oder Cyanogruppe substituiert sein kann, wobei

15 R_6 eine 1-(C_{1-3} -Alkyl)-imidazol-2-yl-gruppe,

eine 5-(C_{1-3} -Alkyl)-pyrazol-1-yl-gruppe, die zusätzlich in 3-Position durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituiert sein kann,

20 eine Pyrrolid-2-on-1-yl-gruppe,

eine terminal durch die Gruppe R_7 substituierte C_{1-2} -Alkylgruppe, wobei

25 R_7 eine Amino-, Allylamino-, C_{1-4} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe,

eine ω -Hydroxy- C_{2-3} -alkyl-amino-, N-(C_{1-3} -Alkyl)- ω -hydroxy- C_{2-3} -alkyl-amino-, ω -(C_{1-3} -Alkoxy)- C_{2-3} -alkyl-amino- oder N-(C_{1-3} -Alkyl)-[ω -(C_{1-3} -alkoxy)- C_{2-3} -alkyl]-amino-gruppe,

30 eine Pyridylaminogruppe,

- 204 -

eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

5

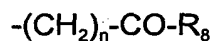
ein Kohlenstoffatom mit einer Hydroxy- oder Hydroxymethylgruppe substituiert sein kann, wobei die Substitution durch eine Hydroxylgruppe an einem dem Stickstoffatom benachbarten Kohlenstoffatom ausgenommen ist,

eine 6- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der die Methylengruppe in 4-Position durch ein Sauerstoffatom oder eine -NH-, -N-(Allyl)- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)- Gruppe ersetzt sein kann, oder

eine über das Stickstoffatom in 1-Position oder 2-Position gebundene Triazolylgruppe,

15

oder R₆ eine Gruppe der Formel



in der

20

R₈ eine Pyrrolidino-, 2,5-Dihydro-pyrrol-1-yl-, Piperidino-, Morpholino-, Thiomorpholino- oder eine in 4-Stellung gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Piperazino- oder Perhydro-1,4-diazepinogruppe

25

und n eine der Zahlen 0 oder 1 bedeuten,

eine Gruppe der Formel



30

in der

- 205 -

R₉ ein Wasserstoffatom, eine Allylgruppe oder eine gegebenenfalls terminal durch eine Cyanogruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe und

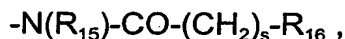
R₁₀ ein Wasserstoffatom,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

eine terminal durch eine C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituierte C₂₋₃-Alkylgruppe oder

eine 3- bis 7-gliedrige Cycloalkylgruppe, in der eine Methylengruppe durch eine -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)- Gruppe ersetzt sein kann, bedeuten

eine Gruppe der Formel



in der

R₁₅ ein Wasserstoffatom, eine Allyl-, C₁₋₃-Alkyl-, Pyridinyl-, ω-[(C₁₋₃-Alkyl)-amino]-C₂₋₃-alkyl- oder ω-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-C₂₋₃-alkylgruppe,

s eine der Zahlen 0, 1 oder 2 und

R₁₆ eine C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino- oder Pyridinylgruppe,

eine Pyrrolidino-, 2,5-Dihydropyrrol-1-yl-, Piperidino-, Morpholino- oder Thiomorpholinogruppe oder

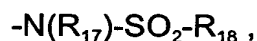
- 206 -

eine in 4-Stellung gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte
Piperazino- oder Perhydro-1,4-diazepinogruppe

oder, sofern s die Zahl 1 oder 2 darstellt, auch ein Wasserstoffatom bedeuten,

5

eine Gruppe der Formel



in der

R₁₇ ein Wasserstoffatom,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe oder

15

eine terminal durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkyl- amino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-
gruppe substituierte C₂₋₃-Alkylgruppe und

R₁₈ eine C₁₋₃-Alkylgruppe bedeuten,

20

eine Gruppe der Formel



in der

25

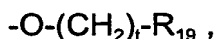
t eine der Zahlen 1, 2 oder 3 und

R₁₉ ein Wasserstoffatom oder, sofern n eine der Zahlen 2 oder 3 darstellt,
auch eine Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe bedeuten,

30

oder eine Gruppe der Formel

- 207 -



in der

t eine der Zahlen 1, 2 oder 3 und

5

R_{19} ein Wasserstoffatom oder, sofern n eine der Zahlen 2 oder 3 darstellt, auch eine Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe bedeuten,

oder eine Gruppe der Formel



in der

R_{20} ein Wasserstoffatom oder eine Allyl- oder C_{1-3} -Alkylgruppe und

15

R_{25} eine C_{1-3} -Alkylgruppe oder

eine durch eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe substituierte C_{2-3} -Alkylgruppe bedeuten,

20

bedeuten,

wobei die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen Dialkylaminogruppen zwei gleiche oder zwei unterschiedliche Alkylgruppen enthalten können und

25

die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, linear oder verzweigt sein können, sofern nichts anderes erwähnt wurde,

30

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

- 208 -

4. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 3, in denen

5 X ein Sauerstoffatom,

R₁ und R₅ jeweils ein Wasserstoffatom,

R₂ ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom oder eine Methoxycarbonyl-,
Ethoxycarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl-, N-Ethyl-N-methyl-aminocarbonyl- oder
Diethylaminocarbonylgruppe,

R₃ eine 3,4-Methylenedioxy-1-phenyl-, 3,4-Ethylendioxy-1-phenyl-, Chinoxalin-6-yl-,
Benzimidazol-5-yl-, 2-Methylbenzimidazol-5-yl- oder 1-Methyl-benzimidazol-5-yl-
15 gruppe und

R₄ eine in 4-Position durch die Gruppe R₆ substituierte Phenylgruppe, die zusätzlich
in 3-Position durch ein Fluor- oder Chloratom oder eine Methoxygruppe substituiert
sein kann, wobei

20 R₆ eine 1-(C₁₋₂-Alkyl)-imidazol-2-yl-gruppe,

eine 3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl-gruppe,

25 eine Pyrrolid-2-on-1-ylgruppe,

eine durch die Gruppe R₇ substituierte Methylgruppe, wobei

R₇ eine Methylamino-, Ethylamino-, Isobutylamino-, Di-(C₁₋₂-alkyl)-amino-, N-
30 (2-Hydroxyethyl)-methylamino- oder N-(2-Methoxyethyl)-methylaminogruppe,

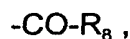
- 209 -

eine Pyrrolidino-, 3-Hydroxypyrrolidino-, 2-Hydroxymethyl-pyrrolidino-, 4-Hydroxypiperidino-, Morpholino-, Piperazin-1-yl- oder 1-Methyl-piperazin-4-yl-gruppe oder

5 eine 1,2,4-Triazol-1-yl-, 1,2,3-Triazol-1-yl- oder 1,2,3-Triazol-2-yl-gruppe,

oder R_6 eine N-Acetyl-methylamino- oder N-Methoxyacetyl-methylaminogruppe,

eine Gruppe der Formel



in der

15 R_8 eine in 4-Stellung gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Piperazino- oder Perhydro-1,4-diazepinogruppe bedeutet,

eine 4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl-methyl-gruppe,

20 eine Gruppe der Formel



in der

25

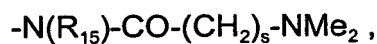
R_9 eine Methyl-, Cyanomethyl- oder Ethylgruppe und

R_{10} eine Methyl-, 1-Methylpiperidin-4-yl-, 2-Methylamino-ethyl-, 2-Dimethyl-amino-ethyl- oder 3-Dimethylamino-propylgruppe bedeuten

30

eine Gruppe der Formel

- 210 -



in der

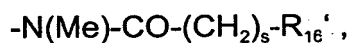
5

s eine der Zahlen 1 oder 2 und

R_{15} eine Methyl- oder Ethylgruppe oder, sofern n die Zahl 2 darstellt, auch eine 3-Pyridylgruppe bedeuten,

10

oder eine Gruppe der Formel



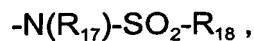
15 in der

s eine der Zahlen 1 oder 2 und

R_{16}' eine Dimethylaminogruppe, oder, sofern s die Zahl 1 darstellt, auch eine 4-(C_{1-2} -Alkyl)-piperazin-1-yl-gruppe bedeuten,

20

eine Gruppe der Formel



25

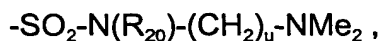
in der a) R_{17} eine Dimethylaminoethylgruppe und R_{18} eine Methyl-, Ethyl- oder Propylgruppe bedeutet oder

in der b) R_{17} eine Methylaminogruppe und R_{18} eine Methylgruppe bedeutet,

30

eine Gruppe der Formel

- 211 -



in der

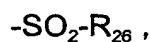
5

R_{20} ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe und

u eine der Zahlen 2 oder 3 bedeuten,

10

eine Gruppe der Formel



in der

15

R_{26} eine Methylgruppe oder eine 2-Di-(C_{1-2} -alkyl)-amino-ethylgruppe bedeutet,

oder eine 2-Di-(C_{1-2} -alkyl)-amino-ethoxy-gruppe bedeuten,

20

wobei die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen Dialkylaminogruppen zwei gleiche oder zwei unterschiedliche Alkylgruppen enthalten können,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

25

5. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

(a) 3-(Z)-{1-[4-(Dimethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-
30 methylen}-6-chlor-2-indolinon

- 212 -

(b) 3-(Z)-{1-(4-[N-Methyl-N-(4-methylpiperazin-1-yl-methylcarbonyl)-amino]-phenylamino)-1-(chinoxalin-6-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon

5 (c) 3-(Z)-{1-[4-(N-Ethyl-N-methyl-aminomethyl)-phenylamino]-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon

(d) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methyl-N-{2-(dimethylamino)-ethyl-carbonyl}-amino)-phenyl-amino]-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-fluor-2-indolinon

10 (e) 3-(Z)-{1-[4-(1,2,4-Triazol-1-yl-methyl)-phenylamino]-1-(1-methyl-benzimidazol-5-yl)-methylen}-6-fluor-2-indolinon

(f) 3-(Z)-{1-[4-(Dimethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(1-methyl-benzimidazol-5-yl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon

15 (g) 3-(Z)-{1-[4-(Dimethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon

20 (h) 3-(Z)-{1-(4-[N-Methansulfonyl-N-(2-dimethylaminoethyl)-amino]-phenylamino)-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon

(i) 3-(Z)-{1-[4-(Dimethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

25 (j) 3-(Z)-{1-(4-[N-Methyl-N-(4-methylpiperazin-1-yl-methylcarbonyl)-amino]-phenyl-amino)-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(k) 3-(Z)-{1-(4-[N-Acetyl-N-(2-dimethylaminoethyl)-amino]-phenylamino)-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-fluor-2-indolinon

- 213 -

(l) 3-(Z)-{1-[4-(Ethylaminomethyl)-phenylamino]-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-fluor-2-indolinon

5 (m) 3-(Z)-{1-(4-[N-Acetyl-N-(3-dimethylaminopropyl)-amino]-phenylamino)-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon

(n) 3-(Z)-{1-(4-[N-Propionyl-N-(3-dimethylaminopropyl)-amino]-phenylamino)-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon

10 (o) 3-(Z)-{1-(4-[N-Propionyl-N-(2-dimethylaminoethyl)-amino]-phenylamino)-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon

(p) 3-(Z)-{1-(4-[N-Acetyl-N-(2-dimethylaminoethyl)-amino]-phenylamino)-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon

15

(q) 3-(Z)-{1-(4-[4-Methylpiperazin-1-yl-methyl]-phenylamino)-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-methylen}-6-chlor-2-indolinon

(r) 3-(Z)-{1-(4-[N-Methansulfonyl-N-(2-dimethylaminoethyl)-amino]-phenylamino)-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

20

(s) 3-(Z)-{1-(4-[Pyrrolidin-1-yl-methyl]-phenylamino)-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

25 (t) 3-(Z)-{1-(4-[N-Methyl-N-(dimethylaminomethylcarbonyl)-amino]-phenylamino)-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(u) 3-(Z)-{1-(4-[Ethylamino-methyl]-phenylamino)-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

30

- 214 -

(v) 3-(Z)-{1-(4-[4-Methylpiperazin-1-yl-methyl]-phenylamino)-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

5 (w) 3-(Z)-{1-(4-[Dimethylamino-methyl]-phenylamino)-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(x) 3-(Z)-{1-(4-[Diethylamino-methyl]-phenylamino)-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

10 (y) 3-(Z)-{1-[4-(Dimethylaminocarbonyl)-phenylamino]-1-(1-methyl-benzimidazol-5-yl)-methylen}-6-fluor-2-indolinon

(z) 3-(Z)-{1-(4-[N-Propionyl-N-(3-dimethylaminopropyl)-amino]-phenylamino)-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-fluor-2-indolinon

15

(aa) 3-(Z)-{1-(4-[N-Propionyl-N-(2-dimethylaminoethyl)-amino]-phenylamino)-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-fluor-2-indolinon

(ab) 3-(Z)-{1-(4-[N-Methansulfonyl-N-(2-dimethylaminoethyl)-amino]-phenylamino)-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-fluor-2-indolinon

20

(ac) 3-(Z)-{1-(4-[N-Acetyl-N-(2-dimethylaminoethyl)-amino]-phenylamino)-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

25 (ad) 3-(Z)-{1-(4-[N-Methyl-N-(2-dimethylaminoethyl)aminocarbonyl]-phenylamino)-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(ae) 3-(Z)-{1-(4-[N-Methyl-N-(3-dimethylaminopropyl)aminocarbonyl]-phenylamino)-1-(3,4-ethylenedioxyphenyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

30

- 215 -

(af) 3-(Z)-{1-(4-[N-Methyl-N-(2-dimethylaminoethyl)aminocarbonyl]-phenylamino)-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-methylen}-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

deren Tautomere und deren Salze.

5

6. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 5.

10

7. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 oder ein Salz gemäß Anspruch 6 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

15

8. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 oder ein Salz gemäß Anspruch 6 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Behandlung von exzessiven oder anomalen Zellproliferationen geeignet ist.

20

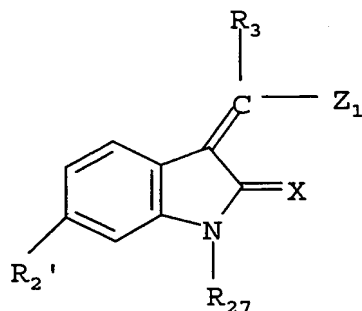
9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 oder ein Salz gemäß Anspruch 6 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

25

10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß

a. eine Verbindung der allgemeinen Formel

- 216 -



(II),

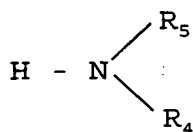
in der

X und R₃ wie eingangs erwähnt definiert sind,

R₂' die für R₂ eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt,

R₂₇ ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe, wobei einer der Reste R₂' und R₂₇ auch eine gegebenenfalls über einen Spacer gebildete Bindung an eine Festphase darstellen kann und der andere der Reste R₂' und R₂₇ die vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt, und Z₁ ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Aryl-alkoxygruppe bedeuten,

mit einem Amin der allgemeinen Formel



(III)

umgesetzt wird, in der

R₄ und R₅ wie eingangs erwähnt definiert sind,

und erforderlichenfalls anschließende Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder von einer Festphase, oder

b. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der

R₂ eine lineare oder verzweigte C₁₋₆-Alkoxy-carbonylgruppe, eine C₃₋₆-Cycloalkoxy-carbonyl- oder eine Aryloxycarbonylgruppe,

- 217 -

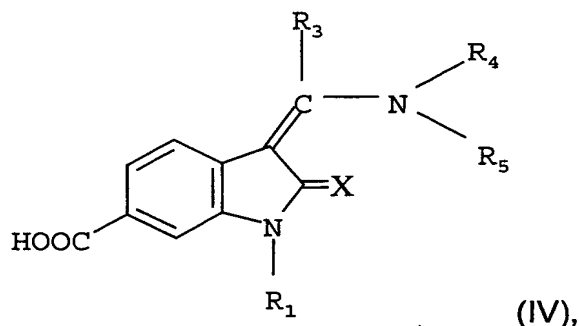
eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte Allyloxy-carbonylgruppe,

5 eine lineare oder verzweigte C_{1-4} -Alkoxy-carbonylgruppe, die im Alkylteil terminal durch eine Phenyl-, Heteroaryl-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist,

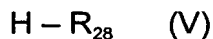
10 eine lineare oder verzweigte C_{2-6} -Alkoxy-carbonylgruppe, die im Alkylteil terminal durch ein Chloratom oder eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe substituiert ist, oder

eine Aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkyl-aminocarbonyl- oder eine Di-(C_{1-4} -alkyl)-aminocarbonylgruppe, wobei die Alkylgruppen, sofern sie mehr als ein Kohlenstoffatom besitzen, terminal durch eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino-
15 gruppe substituiert sein können, bedeutet:

eine Verbindung der allgemeinen Formel



20 in der
X, R_1 und R_3 bis R_5 wie eingangs erwähnt definiert sind, oder deren reaktionsfähigen Derivaten mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



25

- 218 -

umgesetzt wird, in der

R₂₈ ein linearer oder verzweigter C₁₋₆-Alkanol, ein C₃₋₆-Cycloalkanol oder ein aromatischer Alkohol,

5

ein gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierter Allyl-alkohol,

ein linearer oder verzweigter C₁₋₄-Alkanol, der im Alkylteil terminal durch eine Phenyl-, Heteroaryl-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-carbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist,

10

eine linearer oder verzweigter C₂₋₆-Alkanol, der im Alkylteil terminal durch ein Chloratom oder eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist, oder

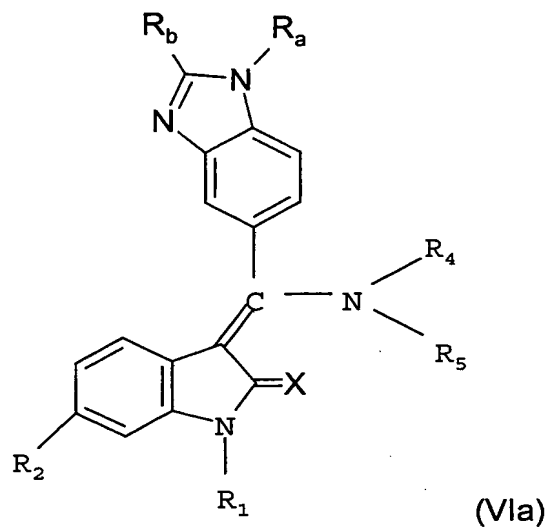
15

eine Amino-, C₁₋₄-Alkyl-amino- oder eine Di-(C₁₋₄-alkyl)-aminogruppe, wobei die Alkylgruppen, sofern sie mehr als ein Kohlenstoffatom besitzen, terminal durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert sein können, bedeutet, oder

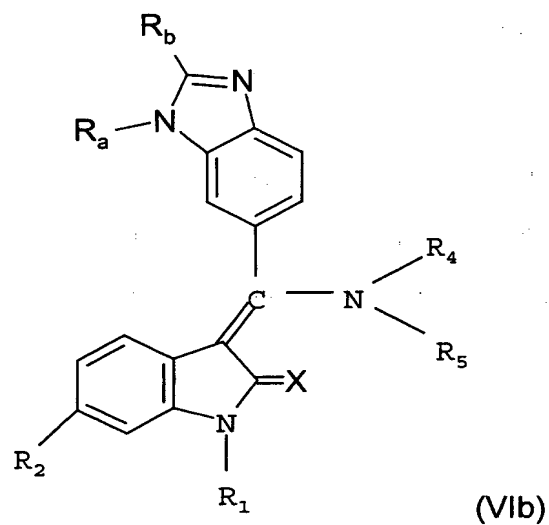
20

c. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel

- 219 -



oder



5

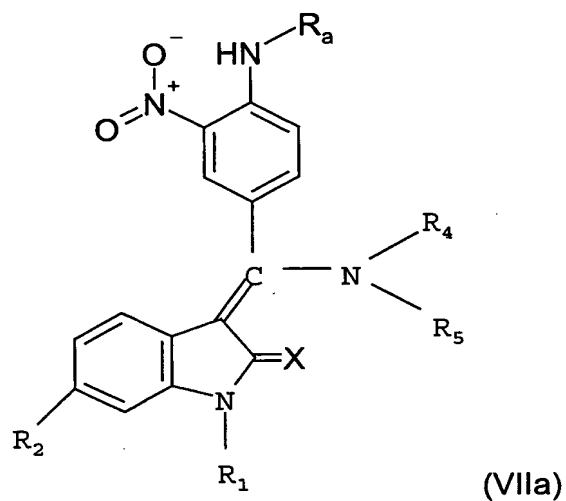
in der

X, R₁, R₂, R₄ und R₅ wie eingangs erwähnt definiert sind und
R_a und R_b jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-
gruppe oder eine Carboxy-C₁₋₃-alkylgruppe sein können:

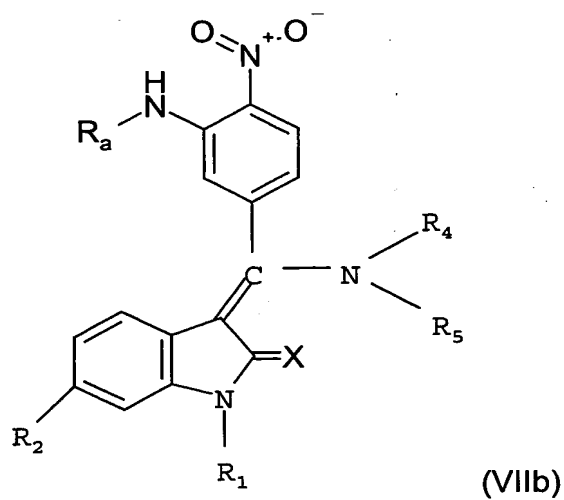
10

eine Verbindung der allgemeinen Formel

- 220 -



beziehungsweise



in der

X, R₁, R₂, R₄ und R₅ wie eingangs erwähnt definiert sind und

R_a ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls geschützte

10 Carboxy-C₁₋₃-alkylgruppe sein kann,

reduziert wird, oder

- 221 -

d. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₄ eine durch die Gruppe R₇ substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe darstellt, wobei

R₇ eine Heteroarylgruppe, welche über einen Iminostickstoff gebunden ist,

5

eine Hydroxy- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe,

eine Amino-, C₁₋₇-Alkylamino-, Di-(C₁₋₇-alkyl)-amino-, N-(C₁₋₇-Alkyl)-allylamino-, Phenylamino-, N-Phenyl-C₁₋₃-alkyl-amino-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino- oder Di-(phenyl-C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,

10

eine Allylaminogruppe, in der ein oder zwei vinylische Wasserstoffatome jeweils durch eine Methylgruppe ersetzt sein können,

15

eine ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-ω-hydroxy-C₂₋₃-alkyl-amino-, Di-(ω-hydroxy-C₂₋₃-alkyl)-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-[ω-(C₁₋₃-alkoxy)-C₂₋₃-alkyl]-amino-, Di-(ω-(C₁₋₃-alkoxy)-C₂₋₃-alkyl)-amino- oder N-(Dioxolan-2-yl)-C₁₋₃-alkyl-aminogruppe,

20

eine C₁₋₃-Alkyl-carbonylamino-C₂₋₃-alkyl-amino- oder C₁₋₃-Alkyl-carbonylamino-C₂₋₃-alkyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,

eine Pyridylaminogruppe,

25

eine C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylsulfonylamino-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-C₂₋₃-alkyl-amino- oder C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-C₂₋₃-alkyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,

30

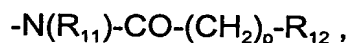
eine Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl-aminogruppe,

- 222 -

eine Guanidinogruppe, in der ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können,

- 5 eine 2-Pyrrolidon-1-yl-gruppe, in der die der Carbonylgruppe benachbarte Methylengruppe durch ein Sauerstoffatom oder durch eine -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)- Gruppe ersetzt sein kann,

eine Gruppe der Formel



in der

- 15 R₁₁ ein Wasserstoffatom oder eine Allyl-, C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₂₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₂₋₃-alkylgruppe,

p eine der Zahlen 0, 1, 2 oder 3 und

- 20 R₁₂ eine Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Allylamino-, Di-allyl-amino-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-phenylamino-, Benzylamino-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-benzylamino-, C₁₋₄-Alkoxy- oder 2,5-Dihydropyrrol-1-yl-gruppe oder

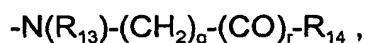
- 25 eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe,

- 30 wobei jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-, -N(Allyl)-, -N(Phenyl)-, -N(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)- oder -N(Benzoyl)- Gruppe ersetzt sein kann,

- 223 -

oder, sofern n eine der Zahlen 1, 2 oder 3 darstellt, auch ein Wasserstoffatom bedeuten,

5 eine Gruppe der Formel



in der

10

R_{13} ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkyl-, Allyl-, C_{1-3} -Alkyl-carbonyl-, Arylcarbonyl-, Pyridylcarbonyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkyl-carbonyl-, C_{1-3} -Alkyl-sulfonyl-, Arylsulfonyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylsulfonylgruppe,

15

q eine der Zahlen 1, 2, 3 oder 4,

r die Zahl 1 oder, sofern q eine der Zahlen 2, 3 oder 4 ist, auch die Zahl 0 und

20

R_{14} eine Hydroxy-, Amino-, C_{1-4} -Alkylamino-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-, Phenyl-amino-, N-(C_{1-4} -Alkyl)-phenylamino-, Benzylamino-, N-(C_{1-4} -Alkyl)-benzyl-amino-, C_{1-4} -Alkoxy- oder C_{1-3} -Alkoxy- C_{1-3} -alkoxygruppe,

25

eine in 1-Position gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkylaminogruppe oder

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe,

30

wobei der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder

- 224 -

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)- oder -N(Benzoyl)- Gruppe ersetzt sein kann, bedeuten,

eine C₄₋₇-Cycloalkylamino-, C₄₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkylamino- oder C₄₋₇-Cycloalkenylaminogruppe, in der die Position 1 des Rings nicht an der Doppelbindung beteiligt ist und wobei die vorstehend genannten Gruppen jeweils zusätzlich am Aminstickstoffatom durch eine C₅₋₇-Cycloalkyl-, C₂₋₄-Alkenyl- oder C₁₋₄-Alkylgruppe substituiert sein können,

eine 2,5-Dihydro-pyrrol-1-yl-gruppe oder

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

der Cycloalkylenteil mit einer Phenylgruppe oder mit einer gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatomben, durch eine Nitro-, C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy- oder Aminogruppe substituierten Oxazolo-, Imidazolo-, Thiazolo-, Pyridino-, Pyrazino- oder Pyrimidinogruppe kondensiert sein kann oder/und

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl- oder Phenylgruppe ersetzt sein können oder/und

die Methylengruppe in Position 3 einer 5-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hydroxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert sein kann,

- 225 -

jeweils die Methylengruppe in Position 3 oder 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hydroxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl-, Amino-carbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert oder

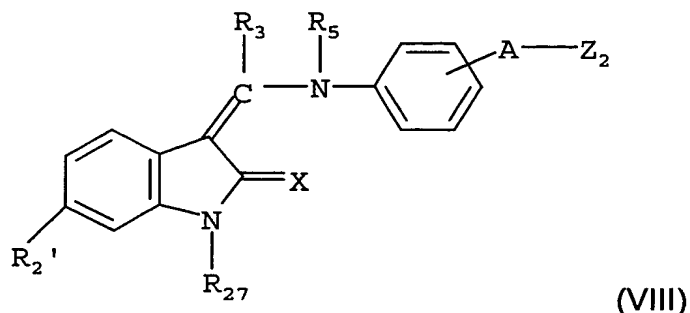
die Methylengruppe in 4-Position einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-, -N(Allyl)-, -N(Phenyl)-, -N(Phenyl-C₁₋₃-alkyl)-, -N(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)-, -N(C₁₋₄-Hydroxy-carbonyl)-, -N(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-, -N(Benzoyl)- oder -N(Phenyl-C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

wobei eine mit einem Imino-Stickstoffatom der Cycloalkylenimino-gruppe verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann oder in einer 5- bis 7-gliedrigen monocyclischen oder mit einer Phenylgruppe kondensierten Cyclo-alkyleniminogruppe beide mit dem Imino-Stickstoffatom verknüpften Methylengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können,

bedeutet:

eine Verbindung der allgemeinen Formel

- 226 -



in der

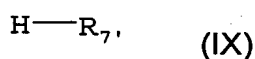
R_3 , R_5 und X wie eingangs erwähnt definiert sind,

R_2' die für R_2 eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt,

R_{27} ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe, wobei einer der Reste R_2' und R_{27} auch eine gegebenenfalls über einen Spacer gebildete Bindung an eine Festphase darstellen kann und der andere der Reste R_2' und R_{27} die vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt,

A eine C_{1-3} -Alkylgruppe und

10 Z_2 eine Austrittsgruppe darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel



15 umgesetzt wird, in der

R_7 die vorstehend für R_7 genannten Bedeutungen besitzt, und erforderlichenfalls anschließende Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder von einer Festphase, und/oder

20 gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Alkoxycarbonylgruppe enthält, mittels Hydrolyse in eine entsprechende Carboxyverbindung übergeführt wird oder

- 227 -

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, mittels reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylamino- oder Dialkylaminoverbindung übergeführt wird oder

- 5 eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, mittels Acylierung oder Sulfonierung in eine entsprechende Acyl- oder Sulfonylverbindung übergeführt wird oder

10 eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, mittels Veresterung oder Amidierung in eine entsprechende Ester- oder Aminocarbonylverbindung übergeführt wird oder

- 15 eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Cycloalkylenimino-
gruppe enthält, in der eine Methylengruppe durch ein Schwefelatom ersetzt ist,
mittels Oxidation in eine entsprechende Sulfinyl- oder Sulfonylverbindung über-
geführt wird, oder

20 eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Nitrogruppe ent-
hält, mittels Reduktion in eine entsprechende Aminoverbindung übergeführt wird
oder

- 25 eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_4 eine durch eine
Amino-, Alkylamino-, Aminoalkyl- oder N-Alkyl-aminogruppe substituierte Phenyl-
gruppe darstellt, mittels Umsetzung mit einem entsprechenden Cyanat, Isocyanat
oder Carbamoylhalogenid in eine entsprechende Harnstoffverbindung der allge-
meinen Formel I übergeführt wird oder

- 30 eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_4 eine durch eine
Amino-, Alkylamino-, Aminoalkyl- oder N-Alkyl-aminogruppe substituierte Phenyl-
gruppe darstellt, mittels Umsetzung mit einer entsprechenden die Amidinogruppe
übertragenden Verbindung oder durch Umsetzung mit einem entsprechenden Nitril

- 228 -

in eine entsprechende Guanidinoverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird oder

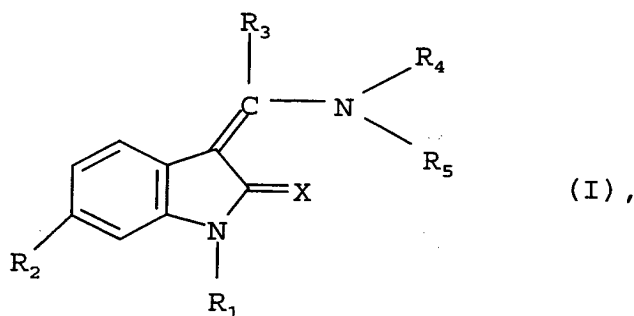
5 erforderlichenfalls ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird oder

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird oder

10 eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, übergeführt wird.

Zusammenfassung

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft heterocyclisch substituierte Indolinone der allgemeinen Formel



- 10 in der

R₁ bis R₅ und X wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine inhibierende Wirkung auf verschiedene Rezeptor-Tyrosinkinasen und Cyclin/CDK-Komplexe sowie auf die Proliferation von Endothelzellen und verschiedener Tumorzellen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.